

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

No

278

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Valmire BRICOUT

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé C^t de Radiologie et d'Electrologie Médicales
de la Faculté de Médecine de Paris
Né le 17 Janvier 1911, à Caudry (Nord)

LE MÉTABOLISME
DE LA VITAMINE NICOTINIQUE
LES AVITAMINOSES NICOTINIQUES

Président : M. R. HAZARD, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Valmire BRICOUT

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé C¹ de Radiologie et d'Électrologie Médicales
de la Faculté de Médecine de Paris
Né le 17 Janvier 1911, à Caudry (Nord)

LE MÉTABOLISME
DE LA VITAMINE NICOTINIQUE
LES AVITAMINOSES NICOTINIQUES

Président : M. R. HAZARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR - VALLÉRY - RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER ... Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.).... Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.

MM.

GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOL... Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimen-
 tale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 MARCHAL..... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA.....		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT.....		d'ALLAINES...	
DUVOIR.....		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET ..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.)...		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIÉDELIÈVRE ..			
SÉZARY.....			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON CHER PÈRE

A MA MÈRE

Je leur dédie ce modeste travail, en bien faible témoignage de mon amour filial et de mon infinie reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MON NEVEU

A TOUTE MA FAMILLE

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien de l'Hôpital Trousseau
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu s'intéresser
à cette thèse et nous a fait le
très grand honneur d'en accep-
ter la Présidence. Il nous a
aidé de ses précieux conseils et
de sa grande complaisance.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de nos vifs remer-
ciements et de notre respec-
tueuse et profonde reconnais-
sance.*

A MON CHER MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. STROHL

Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu le très grand honneur d'être accepté dans son Laboratoire, et de profiter de son remarquable enseignement.

Nous regrettons profondément que d'impérieuses circonstances nous aient amené à ne pouvoir terminer le travail de thèse : « Mesure de la conductibilité du corps humain aux courants alternatifs de moyenne et de basse fréquences » qu'il avait bien voulu nous confier en octobre 1936, en nous soutenant de ses indispensables conseils et de sa grande bienveillance.

Avec l'espoir que des circonstances plus favorables nous permettront un jour de terminer ce travail, nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre admiration, de croire en notre respectueux dévouement et en notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. GERNEZ-RIEUX

Professeur à la Faculté de Médecine de Lille.
(Externat des Hôpitaux de Lille : oct. 1933-avril 1934).

Hommage de profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR O. LAMBRET

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Lille
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Grand Officier de la Légion d'Honneur
(Externat des Hôpitaux de Lille : avril 1933-oct. 1933 ;
avril 1934-oct. 1934)

Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GAUDIER

Professeur Honoraire de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine
de Lille
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Grand Officier de la Légion d'Honneur
(Externat des Hôpitaux de Lille : oct. 1932-avril 1933)

Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. DESGREZ

Professeur-Agrégé de Physique Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris
Médecin-Électro-Radiologiste Adjoint de l'Hôpital Cochin

Témoignage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. RONNEAUX

Médecin Électro-Radiologiste de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DJOURNO

Assistant au Laboratoire de Physique Médicale de la Faculté
de Médecine de Paris

*En témoignage de gratitude
pour son aide si amicale au
Laboratoire de Physique Médi-
cale.*

A MON CAMARADE M. BEAUVILAIN

Professeur à l'École Nationale Supérieure Technique de Strasbourg
Docteur ès sciences physiques
Ingénieur E. S. E. et A. M.

*En profond remerciement
pour ses conseils bien précieux
dans des travaux antérieurs.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE LILLE

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT
(1932-1934)

MONSIEUR LE DOCTEUR CL. HURIEZ
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Lille

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MINNE
Ex-chef de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Lille

MONSIEUR LE DOCTEUR A. VERHAEGHE
Chef de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Lille

MONSIEUR LE DOCTEUR J. DEBEYRE
Ex-Interne des Hôpitaux de Lille ; Interne des Hôpitaux de Paris

Témoignage de reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL
BRUGEAS

Chirurgien-Chef de l'Hôpital Militaire Scrive à Lille
Officier de la Légion d'Honneur

*Nous avons eu l'honneur
d'être affecté à son Service
de Chirurgie, pendant la
majeure partie de notre service
militaire.*

*Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de nos respectueux
devoirs et croire
en notre gratitude.*

A MONSIEUR LE COMMANDANT G. LE COUTEULX
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Témoignage de respectueuse
gratitude.*

A MES CHEFS •

A MES CAMARADES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

INTRODUCTION

A côté des aliments énergétiques non spécifiques : protides, glycérides et lipides, il en est d'autres, non énergétiques mais spécifiquement indispensables que Ch. RICHET (1) appelle d'ailleurs « facteurs spécifiques de la nutrition ». Parmi ceux-ci, à côté d'acides aminés dont notre organisme ne peut faire la synthèse, de certaines substances salines dissociées et des « Infiniment petits chimiques » (G. BERTRAND), les vitamines — appelées autrefois si improprement facteurs « accessoires » de la nutrition — prennent une place importante. Mise à part les grandes avitaminoses classiques dont la symptomatologie bien définie constitue une véritable transposition des observations expérimentales, de nombreux cas de carences semblent échapper à la classification clinique, bien qu'expérimentalement nous en connaissions quelques caractères.

Un nombre important de travaux cliniques et biologiques ont ces dernières années attiré l'attention sur le groupe des dérivés nicotiniques dont l'identifi-

cation avec les « facteurs P-P » (GOLDBERGER) (2) ont permis de remarquables acquisitions.

Ces travaux — la plupart américains au début — intéressèrent surtout la physio-pathologie de la pellagre. Mais, expérimentateurs et cliniciens ne tardèrent pas à remarquer que de nombreux syndromes accusés ou frustes appartenaient bien à une carence en vitamine nicotinique ; soit carence d'apport, soit carence intrinsèque par troubles fonctionnels, infections, intoxications, etc...

L'observation assez générale d'un trouble du métabolisme des porphyrines dans de telles conditions expérimentales et cliniques aiguilla en partie les recherches sur d'autres affections sans liens — tout au moins apparents — avec les avitaminoses. C'est ainsi que certaines intoxications ou certaines affections par agents physiques (maladies des rayons X et γ) voient nombre de leurs symptômes favorablement influencés par l'administration de vitamine nicotinique.

Actuellement, les travaux américains, anglais et scandinaves se multiplient. Les chercheurs français apportent une contribution importante à la question. Et cet effort est déjà suffisamment illustré en citant parmi de nombreux travaux ceux de l'École de MM. les Professeurs M. VILLARET et J. L. BESANÇON et dans le domaine du laboratoire, les travaux du Service de Physiologie microbienne de l'Institut Pasteur de Paris.

En abordant ici, sur les conseils bienveillants de M. le Professeur R. HAZARD l'exposé d'une question

si magistralement étudiée par ailleurs nous nous excusons d'une certaine témérité. D'autant plus que dans ce travail, présenté sous forme de revue générale, nous regrettons de n'apporter aucune « observation personnelle » si modeste eut-elle été, si les conditions présentes ne nous amenaient pas à nous limiter à une « thèse de guerre ». Toutefois nous exprimerons nos considérations avec d'autant plus de liberté que l'autorité des maîtres que nous invoquons au cours de ce travail les inspire et même les rectifie.

SOMMAIRE

L'Étude du métabolisme de la vitamine nicotinique fera l'objet de la première partie de notre travail.

L'historique de la découverte de ce corps, est celle de la constitution du faisceau convergent de travaux expérimentaux et cliniques qui aboutirent à l'identification de ce « facteur spécifique » de la nutrition. L'étude biochimique de la vitamine nicotinique montrera que celle-ci, douée de propriétés chimiques et physiologiques bien déterminées, entre en particulier dans la constitution de la co-zymase du schéma enzymatique de WARBURG. Ce fait évoque déjà son importance biologique générale tant pour les phénomènes d'oxydo-réduction inhérents à la vie d'êtres unicellulaires, que pour ceux de l'intimité des tissus des organismes les plus différenciés.

A la lumière de ces travaux expérimentaux et cliniques, nous aborderons ensuite l'étude des avitaminoses nicotiniques. Nous y rencontrerons les effets « impressionnants » de la vitamine nicotinique soit

sur la pellagre, soit sur différentes formes oligosymptomatiques : digestives, cutanées ou mentales et même au cours de formes très frustes.

Débordant le cadre des avitaminoses cliniques, nous aborderons ensuite l'étude du métabolisme des porphyrines dont les troubles nous apparaîtront comme intimement liés à ceux du métabolisme de la nicotinamide. En liaison avec ces observations nous verrons que certains états pathologiques, tels certains syndromes anémiques, certaines dermatoses de photosensibilisation, et différentes intoxications par agents chimiques ou physiques ont leur évolution singulièrement améliorée par la cure nicotinique.

Au cours de ce travail, nous référant à l'autorité des auteurs cités, nous indiquerons pour les différents cas observés la posologie et le mode d'administration de la vitamine nicotinique employée soit sous forme acide nicotinique, soit sous forme amide.

PREMIÈRE PARTIE

LE MÉTABOLISME DE LA VITAMINE NICOTINIQUE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DE L'ISOLEMENT EXPÉRIMENTAL DU « FACTEUR P-P »

L'histoire de la découverte de la vitamine P-P représente un modèle d'étroite liaison entre les expérimentateurs et les cliniciens. Le rôle essentiel joué par l'acide nicotinique dans les régimes alimentaires fut entrevu pour la première fois par CASIMIR FUNCK en 1913 (3) qui isola cette substance dans les polissures de riz en essayant d'obtenir la cristallisation de la vitamine B. L'impuissance alors reconnue de l'acide nicotinique de faire disparaître les symptômes spécifiques de l'avitaminose B fit perdre à cette substance beaucoup d'intérêt et ce n'est qu'au cours de

ces trois dernières années que son importance biochimique fut reconnue.

On savait certes, depuis plusieurs années, que le groupe des vitamines B (vitamines hydro-solubles que l'on trouve dans la levure) pouvait être divisé en vitamine B₁ (chlorure d'aneurine, chlorure de thiamine) et en vitamine B₂. Peu de temps après, il fut démontré que la vitamine B₂ était aussi un complexe, où entraient dans sa constitution : la lactoflavine (riboflavine) et l'amide de l'acide nicotinique.

Mais le plus gros mérite appartient à Joseph GOLDBERGER et à son École qui de 1924 à 1937 ont mené une série de recherches qui aboutirent à l'isolement de la vitamine P-P (Pellagra Preventing ou Préventive de la Pellagre).

Dès 1924, J. GOLDBERGER et W. E. TANNER (4) démontrèrent l'identité de la pellagre humaine avec la maladie du chien connue sous le nom de « black-tongue » (langue-noire). Par ces études sur l'animal il fut possible d'étudier la teneur des différents aliments en « P-P factors ». Un des aliments employés par GOLDBERGER-SEBRELL et leurs collaborateurs fut le foie de porc bouilli et desséché (5) et l'un des extraits hépatiques de MINOT (6) où fut trouvé une abondante quantité du facteur considéré.

Une série de chercheurs (RAMSDELL et MAGNESS, RUFFIN et SMITH, etc...) confirme leurs recherches mais constate bientôt que certains extraits de foie sont plus efficaces que d'autres aussi bien dans le traitement de la pellagre que de la langue-noire expéri-

mentale. Dès lors la voie est ouverte à l'isolement du facteur P-P à partir des extraits de foie ; et en 1937 KOEHN et ELVEHJEM (7) séparèrent de 400 grammes d'extrait de foie, 2,56 gr. d'une substance anhydre dont 64 milligrammes constituaient une ration journalière suffisante pour la cure complète de la « langue noire du chien ».

Dans une série d'expériences tout à fait différentes, ELVEHJEM et FROST (8) étudièrent un nouveau facteur qu'ils nommèrent « W » (d'après Otto WARBURG ?) et qui fut considéré comme une nouvelle vitamine hydrosoluble rencontrée dans les extraits hépatiques et que les auteurs assurèrent différente des vitamines connues. Ils disent expressément que ce facteur « is separate and distinct from the anti-pellagra vitamin ». Le caractère vitaminique du facteur « W » fut démontré par le fait que la croissance de rats soumis à un régime de base additionné de riboflavine était seulement possible quand on y ajoutait le facteur en question.

Dans des essais ultérieurs pour produire la vitamine ELVEHJEM et FROST utilisèrent quelques-unes des méthodes appliquées par l'École de WARBURG. Ceci les conduisit à essayer de voir si le « facteur W » était capable d'être substitué au nucléotide adéninique et à l'amide de l'acide nicotinique rentrant dans la composition de la « codéhydrase » (v. EULER) dont la grande importance en physiologie cellulaire a été montrée par WARBURG. Nous reviendrons plus loin sur cette question capitale de respiration cellulaire.

A cette période on ne connaissait que peu d'expérimentations démontrant la valeur de l'acide nicotinique comme facteur de nutrition. En 1926, SZYMANSKA et FUNCK (9) avaient montré qu'une dose journalière de 25 milligrammes d'acide nicotinique stimulait l'appétit et réduisait la perte de poids chez des pigeons soumis à un régime de base ; à la même période V. EULER et MALMBERG (10) trouvèrent qu'une dose journalière de 1 milligramme était nécessaire à l'augmentation de poids de rats soumis à un régime analogue ; observations confirmées ultérieurement par C. FUNCK et I. C. FUNCK (11).

FROST et ELVEHJEM qui n'avaient pas connaissance de ces travaux, ont observé dans leurs expériences un effet précoce mais purement temporaire du nucléotide adéninique sur la croissance de rats, alors que, fait capital, l'acide nicotinique produisait une action retardée mais vigoureuse et prolongée.

Aussi quand ELVEHJEM eut pris connaissance du caractère vitaminique de l'acide nicotinique il trouva avec MADDEN, STRONG et WOOLLEY (12) que l'amide nicotinique (ou nicotinamide) pouvait être isolée des extraits hépatiques considérés par ailleurs comme si hautement actifs sur la « langue noire » expérimentale. Ils essayèrent alors une préparation commerciale d'acide nicotinique et la trouvèrent très active sur la « langue noire » canine, raison pour laquelle ils l'employèrent alors dans des cas de pellagre humaine. Cette observation rendue publique dans une communication très sommaire souleva cependant un grand

intérêt, qui s'accrut quand l'action de l'acide nicotinique sur la « langue noire » fut confirmée par DANN (13). Celui-ci avait isolé l'acide nicotinique d'extraits de foie, indépendamment de ELVEHJEM et de ses collaborateurs et avait démontré l'inactivité de l'acide nicotinique sur deux dermatoses expérimentales : celle du poulet (chicken dermatitis) et celle du rat (rat dermatitis) dues à des avitaminoses différentes comme nous le verrons plus loin.

Très vite, tous les pellagrologues américains s'emparèrent de ces travaux expérimentaux, car dans certains États des U. S. A. la pellagre constitue un grave fléau. C'est ainsi que cette splendide action thérapeutique fut également rapportée au cours de l'année 1938 par STREET et COWGILL (14), SEBRELL, ONSTOTT, FRASER et DAFT (15) et par RUFFIN, MARGOLIS, MARGOLIS, SMITH et SMITH (16). Un peu plus tard FOUTS, HELMER, LEPKOWSKY et JUKES (17) relatèrent l'action quasiment « dramatique » (« dramatic effect ») de l'acide nicotinique dans 4 cas de pellagre humaine. Dans la même période cet effet thérapeutique fut confirmé par SMITH, RUFFIN et SMITH (18), HARRIS et HASSAN (19) et sur une expérimentation plus importante par GRANT, ZSCHIESCHE et SPIES (20), SPIES, COOPER et BLANKENHORN (21), SPIES (22), SPIES et ARING (23), HAWKSLEY (24), SYDENSTRICKER (25), RUFFIN, MARGOLIS, MARGOLIS, SMITH et SMITH (26) et par SPIES et BEAN (27).

Dans leur enthousiasme pour ces beaux résultats thérapeutiques SMITH, RUFFIN et SMITH (18) émettent

même la suggestion suivante : « ... l'acide nicotinique est très bon marché. Il n'a pas coûté plus de 10 «cents» pour traiter ce malade, il serait possible de mélanger l'acide nicotinique au sel de table et le vendre ainsi dans les régions de pellagre endémique, dans le même ordre d'idées qu'on distribue du sel « iodé » dans les zones d'endémie goitreuse ».

Dans un dernier stade qui date seulement de 1939, les cliniciens découvrent que loin d'être limitée à la pellagre la vitamine P-P (ou mieux vitamine nicotinique comme la précise le Professeur J. L. BESANÇON) trouve son emploi dans certaines affections de l'ectoderme et de l'endoderme, dans certaines maladies du sang et jusque dans la maladie des rayons X. De leur côté les biologistes s'efforcent de préciser l'activité des dérivés nicotiniques par rapport aux vitamines hydrosolubles du groupe B. Ils s'aperçoivent que quelques corps voisins possèdent des propriétés presque semblables, ce que l'étude chimique fait facilement comprendre.

CHAPITRE II

ÉTUDE BIO-CHIMIQUE DE LA VITAMINE NICOTINIQUE

§ I. — La vitamine nicotinique est un corps chimiquement bien défini

a) *Définition.* — La vitamine P-P correspond à l'amide de l'acide nicotinique. L'acide nicotinique, ou acide β -pyridine-carbonique (I), fut préparé dès 1867 par HUBER (28) par oxydation de la nicotine (III).

L'amide nicotinique en dérivera donc par substitution d'un groupement NH_2 au groupement oxhydrile de la fonction acide, répondant à la formule (II) de même qu'en hydrolysant l'amide nicotinique en β on obtient à nouveau l'acide.

Les sources naturelles de la vitamine nicotinique sont assez répandues : levure, jaune d'œuf, muscle, lait, et tout particulièrement extraits hépatiques qui renferment cette vitamine sous forme d'amide nicotinique ou nicotinamide, qui semble bien être la

forme d'utilisation biologique du noyau nicotinique.

L'amide nicotinique se présente sous forme de cristaux incolores insolubles dans les lipoides et les graisses ; solubles dans l'eau, stables, fondant à 122° C. L'acide se présente également en cristaux incolores fondant à 236°C.

Notons que les amides substituées tel que l'éthylamide, la diéthylamide, la méthylamide de l'acide nicotinique (LWOFF et QUERIDO (29)) ont un pouvoir vitaminique. Il en est de même de certains sels : tels que le glycosiodoiodure de l'acide nicotinique (résultats de WHOOLEY, STRONG, MADDEN et ELVEHJEM sur le chien (30)) et le nicotinate d'éthyle qui a une action sur la croissance du staphylocoque (LANDY (31), sur celle du bacille de Shiga (DORFMAN, KOSER et SAUNDERS (32)), sur celle de *B. proteus* (LWOFF et QUERIDO (33)) et sur le chien (WHOOLEY).

Par contre la nicotine, la trigonelline et certains de ses sels (méthylsulfate), la pyridine et certains de ses dérivés (acide pyridine-carbonique-4 ; méthyl-2-pyridine) n'ont aucun effet P-P, bien que de formule très voisine.

b) *Importance du noyau pyridine.* — Toutefois le noyau azoté semble posséder une grande activité pharmacodynamique ; on le retrouve en effet dans la nicotine (III) et l'arécoline (IV) qui sont deux alcaloïdes doués d'une activité physiologique considérable. D'ailleurs de récentes recherches pharmacodynamiques (MACHT et DAVIS (34), MEDNIKIAN (35),

OOSTERHUIS et WIBAUT (36)), révèlent que de minimes variations moléculaires dans une série à même noyau, impriment de grandes variations dans les propriétés pharmacodynamiques.

§ II. — Le dosage chimique de la vitamine nicotinique

A) *Les méthodes classiques sont basées sur une réaction colorée de l'anneau pyridine.*

Dans la matière biologique, la vitamine nicotinique se présente au moins en majeure partie sous forme d'amide de l'acide nicotinique comme composante de la cozymase (coferment) de O. WARBURG. Par hydrolyse on obtient aisément la vitamine à l'état acide nicotinique.

Une méthode permettant de déterminer qualitativement et quantitativement une telle substance et qui conviendrait pour le travail en série, présenterait donc le plus grand intérêt.

Des méthodes d'analyse ont été publiées précédemment par SWAMINATHAN (1938) (37) KARRER et KELLER (1938) (38) VILTER et autres (1938) (39) et plus récemment par SHAW et MAC DONALD (40). Aucune de ces méthodes n'est basée sur une réaction spécifique de l'acide nicotinique ; elles sont fondées sur une réaction colorée de l'anneau pyridine. Ces méthodes sont basées sur l'observation de KOENIG (1904) (41) : la pyridine en présence du bromure de

cyanogène et d'une amine aromatique primaire ou secondaire donne une coloration qui varie du jaune au violet suivant l'amine employée.

Déjà en 1930 les chimistes, en particulier KULIKOW et KRESADOWSDWIJENSKAJA (42) établirent une méthode en utilisant l'aniline comme amine. D'autres bio-chimistes comme KARRER et KELLER, VILTER ont basé leur travail sur l'observation déjà ancienne de VONGERICHTEN (1899) (43) qui a trouvé qu'une réaction colorée se produit quand la pyridine réagit avec le 2-4-dinitrochlorobenzène et un alcali.

VILTER utilisa en particulier cette méthode assez sensible, chez des pellagres, en montrant qu'ils n'éliminaient pas d'acide nicotinique contrairement aux individus normaux dont l'urine présente la réaction colorée avec le 2-4-dinitrochlorobenzène.

Toutefois ces méthodes apparaissent difficiles et ennuyeuses ; les auteurs mentionnent même que la réaction colorée est inconstante et instable ce qui rend la méthode impropre pour les analyses en série.

Aussi semble-t-il intéressant de rapporter ici une méthode décrite récemment par Erick BANDIER et Jens HALD (44) du Laboratoire de Biochimie de Copenhague. Cette méthode d'un emploi rapide donnerait une coloration constante et stable.

B) *La réaction colorimétrique de E. BANDIER et J. HALD.*

a) *Principe de la méthode* : elle utilise également une réaction colorée basée sur l'observation de KOENIG.

b) *Aperçu technique.* Les auteurs emploient comme réactifs le bromure de cyanogène (CNBr) et comme amine le métol (sulfate de *p*-méthyl aminophénol) qui leur donna un résultat constant contrairement à d'autres amines essayées par eux, telles que le sulfanilate de Na, le rodinal (*p*-aminophénol) et la sulfanilamide d'utilisation thérapeutique bien connue (*p*-aminobenzènesulfonamide). L'acide nicotinique en solution aqueuse, en présence des deux réactifs considérés donne une coloration jaune claire.

Les lectures se font au photomètre à extinction de PÜLFRIED. Dans les limites des quantités mesurées, la coloration produite est directement proportionnelle à la quantité d'acide nicotinique. Au cours de différentes expériences il ne fut observé aucune variation de la constante d'extinction. La sensibilité est telle que des quantités de l'ordre 5×10^{-3} milligrammes peuvent être déterminées avec une grande précision.

c) *Remarques sur la méthode considérée du point de vue biochimie médicale :* La méthode présente les avantages suivants :

— la fixité de la coloration produite : à la température ambiante, à l'abri de la lumière la couleur de la solution reste inchangée après 72 heures.

— le peu de sensibilité à la lumière : la coloration ne peut s'effacer d'une façon appréciable quand la solution est soumise à la lumière diffuse pendant 5 à 10 minutes.

— la réaction est thermostable pour des variations de température s'échelonnant de 5° à 30°.

— les auteurs n'observèrent aucune variation de la constante d'extinction.

— la grande sensibilité de la méthode.

Le procédé présente toutefois de nombreuses difficultés pour le dosage de l'amide nicotinique (forme biologique de la vitamine nicotinique). Celle-ci doit être libérée par hydrolyse :

— soit en chauffant avec NaOH.

— soit en chauffant dans un bain d'eau bouillante (1/2 heure).

Les expérimentateurs obtiennent alors une masse homogène certes, mais fortement colorée qui doit être évidemment rendue incolore avant l'application du principe de KOENIG et lecture au photomètre, d'où une méthode assez complexe semblant offrir de nombreuses causes d'erreur.

Ces intéressants travaux des biochimistes danois leur permirent toutefois d'apprécier en particulier la richesse de différentes levures en acide nicotinique, variant de 16 à 61 milligrammes % (en particulier la levure de boulanger comprimée à une teneur de 25 milligrammes %).

Cependant, du point de vue biochimique il y a lieu de remarquer l'introduction de causes d'erreur, par le fait que les tests chimiques ne peuvent être employés qu'après séparation de la nicotinamide du complexe de la cozymase (hydrolyse) et après déprotéinisation. Aussi verrons-nous plus loin, une

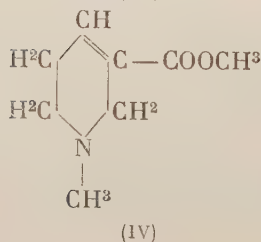
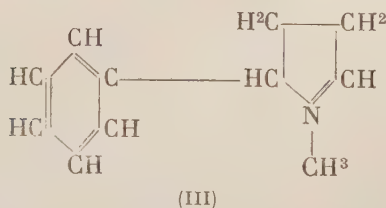
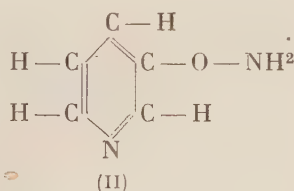
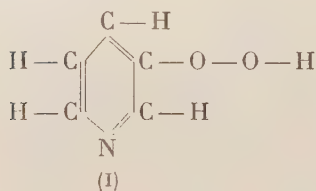
méthode sans doute moins sensible et moins précise, mais offrant le plus grand intérêt, c'est la méthode biologique établie par les travaux de A. LWOFF et A. QUERIDO (45).

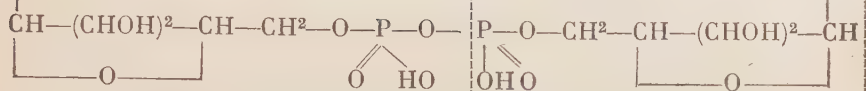
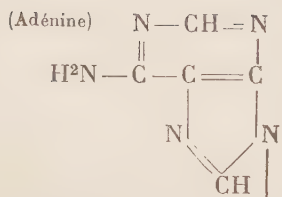
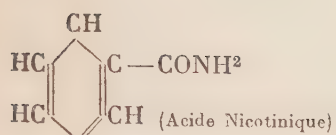
§ III. — La nicotinamide est partie intégrante de la cozymase du schéma enzymatique de Warburg

Nous allons voir maintenant comment la vitamine nicotinique agit sur le métabolisme cellulaire.

Déjà, en 1935, WARBURG et CHRISTIAN (46) avaient réussi à isoler l'acide nicotinique, d'abord dans les globules rouges, ensuite dans le muscle cardiaque du cheval. Ils reconnurent que cet acide était un constituant du co-ferment respiratoire et de fermentation étudié depuis longtemps par les spécialistes de la physiologie cellulaire. C'est ainsi que KUHN et VETTER ont obtenu à partir de 15 kilogs de cœurs de bœuf, 147 milligrammes de nicotinamide. Von EULER et ses collaborateurs ont établi à peu près à la même époque, que la cozymase (V) dont l'étude se poursuit depuis plusieurs années dans leur laboratoire, était un dinucléotide renfermant une molécule d'adénine, une molécule d'amide nicotinique et deux molécules d'acide *d*-ribose phosphorique. Elle est sous la forme co-déhydrase (ou co-déhydrogénase ou co-zymase), un constituant indispensable des phénomènes d'oxydoréduction enzymatique et agit comme *vecteur d'hydrogène* en se transformant en dihydrocozymase.

Le co-ferment isolé par WARBURG et CHRISTIAN (46) serait d'après V. EULER et ses collaborateurs (30) la « co-déhydrase II », dinucléotide renfermant un pôle acide phosphorique de plus que la « co-déhydrase I ». Ces deux co-ferments contiennent de l'amide nicotinique et peuvent se transformer l'un en l'autre. Cette respiration de l'intimité de nos tissus (de même que les fermentations des levures) se fait donc par l'intermédiaire d'une série de diastases. Le co-ferment de l'oxydo-réduction enzymatique appartient donc au processus général au même titre que le co-ferment de la désaminase. D'où l'important rôle biologique général de la vitamine nicotinique.





(Acide *d*-ribose phosphorique)

(V)

CHAPITRE III

PLACE DE LA VITAMINE NICOTINIQUE DANS LA FAMILLE DES VITAMINES ET EN PARTICULIER PARMİ CELLES DU GROUPE B

§. I. — La vitamine nicotinique est issue du démembrement du complexe B

La vitamine nicotinique est provisoirement rangée dans la famille des vitamines hydro-solubles issues du démembrement du complexe B. Dans ce groupe on a isolé deux principes bien définis du point de vue chimique et biologique : vitamine B₁ (thiamine) et complexe B₂.

Pendant longtemps la nature de cette vitamine, désignée d'abord sous le nom de « P-P factor » par les auteurs américains resta obscure, bien que depuis les travaux de GOLBERGER et de ses élèves, la « langue noire » du chien — phénomène que l'on peut provoquer par l'alimentation carencée en complexe

B₂ (démembré depuis en au moins deux facteurs : la vitamine B₂ proprement dite, nommée encore G (riboflavine ou lactoflavine) et l'amide nicotinique) — ait été mise à profit comme test par les autres auteurs.

La cause en est peut-être qu'il est possible d'obtenir chez le rat — animal que l'on se procure plus simplement — des phénomènes résultant du manque de complexe B₂ désignés sous le nom de « pellagre du rat » (« rat dermatitis ») mais n'ayant rien de commun avec la pellagre humaine vraie. Les recherches par suite, restèrent longtemps orientées dans une fausse direction malgré les conseils donnés à ce sujet par THATCHER en 1931. En 1937, EDGARD et MACRAE (47) montrèrent même que la riboflavine ne peut faire disparaître les symptômes avitaminiques du « rat dermatitis » et que le concours d'au moins deux autres substances est nécessaire. Un nouveau travail de ces mêmes auteurs (MACRAE et EDGAR (48)) qui apporta un peu de lumière dans ce domaine si obscur des recherches sur les vitamines, établit d'une manière concluante que la nicotinamide bien qu'existant dans la levure ne peut remplacer les autres facteurs. Ultérieurement il fut démontré que cette « dermatose expérimentale du rat » était due à une avitaminose B₆ (BIRCH et GYORGY (49)). De même la lactoflavine se montra inactive dans la pellagre humaine (DANN, FOUTS, LEPKOVSKY, HELMER et JUKES) (50)) et dans la « black tongue » expérimentale (KOEHN et ELVEHJEM (51)).

Remarquons également que la vitamine P-P ne s'apparente pas non plus intimement à la vitamine B₁ (thiamine) anti-polynévritique, bien que celle-ci soit employée dans certaines formes de pellagre dont l'étiologie pluri-carentielle ne fait d'ailleurs aucun doute.

Plus récemment on a pu s'assurer que la vitamine P-P ne s'apparente pas non plus au « facteur-filtrat » préventif de la dermatite du poulet (chicken dermatitis) (W. DANN, DURHAM et SUBBAROW (52)). Malheureusement cette dénomination de « facteur-filtrat » a été employée au début par certains savants (KOEHN et ELVEHJEM, LEPKOVSKY et JUKES, etc...) au sujet d'une substance isolée de foies, de son ou de levures et autres produits. Comme cette substance contrairement aux autres vitamines du groupe B₂ n'est pas adsorbée par la terre filtrante, mais reste dans le filtrat, on lui a donné le nom de « facteur du filtrat ». Celui-ci, employé initialement avec succès contre la dermatite du poulet, la « langue noire » expérimentale (SEBRELL) et la pellagre humaine (YUDKIN), il ne saurait donc être mis en doute que ce facteur du filtrat ne contienne aussi de la nicotinamide. Toutefois actuellement, on réserve le nom de « facteur-filtrat » au seul facteur anti-dermatite du poulet.

Inversement, l'acide nicotinique (ou son amide) est sans action sur la dermatite du poulet et sur la dermatite du rat.

Enfin, il ne faut pas confondre le facteur P-P

avec la vitamine P, décrite par RUZNIAC et SZENT-GYORGYI (53) et que PAGNIEZ et VARAY (54) ont étudié l'an dernier en France. La vitamine P appartient chimiquement au groupe des flavonols (citrine ou hespéridine).

§ II. — Les propriétés vitaminiques de groupe

Le point intéressant est que les propriétés métaboliques de la nicotinamide n'appartiennent pas seulement à celle-ci mais à une série de substances voisines dont la plus simple est l'acide nicotinique. Au cours de l'étude biochimique de la vitamine P-P, nous avons rappelé plus haut que certains sels (nicotinate d'éthyle) ou certaines amides substituées présentaient un pouvoir vitaminique, bien que des corps ayant une certaine parenté chimique (la nicotine et certains de ses sels, la pyridine, etc...) ne présentaient aucun effet P-P ; ce qui concorde bien avec les récentes observations pharmacodynamiques de MACHT et DAVIS, OOSTERHUIS et WIBAUT.

Il s'agit donc de « propriétés vitaminiques » de groupe pour certaines substances possédant le noyau pyridine dans leur molécule. D'ailleurs nous n'ignorons plus actuellement que les propriétés antiscorbutiques soient le fait du seul acide ascorbique, mais appartiennent — quoique d'une façon moins marquée — à certains dérivés des hexoses (ribose en particulier) ayant une structure moléculaire analogue à celle de la vitamine anti-scorbutique. De

même on retrouve les propriétés de la vitamine D, dans toute une série de stérols voisins.

Toutefois il y a lieu de préciser que la nicotinamide n'est cependant pas une pro-vitamine, à la manière du carotène β qui constitue la pro-vitamine A.

Indiquons aussi qu'en ce qui concerne la pellagre humaine il a été longtemps soutenu qu'il ne s'agissait pas d'une pure avitaminose, mais en outre d'une intoxication alimentaire résultant d'un excès de maïs. Ce point de vue, déjà défendu en 1845 par ROUSSEL a été repris récemment par KELLOG et EDDY, COPPING et autres sans que soit mis en doute toutefois le pouvoir curatif de la nicotinamide contenue dans le complexe B₂. Nous verrons également plus loin l'absence de plusieurs vitamines dans certains cas de pellagre (B₁-B₂-B₆-C). Aussi dans un récent article, SZENT-GYORGYI se demande si l'amide nicotinique n'agit pas comme un facteur d'activation pour une autre substance qui s'unirait à lui pour devenir préventive de la pellagre ; à la vérité c'est une hypothèse valable pour l'action de bien d'autres vitamines.

En présence de cet effet vitaminique de groupe il y a donc lieu avec le Professeur L. J. BESANÇON (55) de « considérer toutes les vitamines et tous les facteurs de nutrition, soit d'après le groupe chimique auquel ils appartiennent, soit d'après les fonctions métaboliques auxquels ils président ». C'est ainsi qu'on parlera de dérivés nicotiniques, comme on parle de stérols pour le groupe de la vitamine D. In-

versement on parlera du groupe des vitamines anti-pellagreuces pour désigner la mieux connue de leurs propriétés physiologiques.

§ III. — Action de la chaleur sur le potentiel vitaminique de l'acide nicotinique

Les travaux initiaux de SMITH et HENDRICK ; GOLBERGER, WHEELER, LILLIE et ROGERS ont montré que le facteur vitaminique de la levure de bière se divisait en deux : d'une part une substance anti-névritique (vitamine B1) détruite à l'autoclave, et d'autre part un facteur plus thermostable résistant à l'autoclave. Il faut remarquer également avec KENNAN, KLINE et ELVEHJEM (56) que ce facteur anti-névritique est plus stable à la chaleur sèche que ne l'est le facteur qui résiste au séjour à l'autoclave. L'identité de ce facteur thermostable en chaleur humide avec la vitamine P-P ayant été démontrée et tant expérimentalement (black-tongue canine) qu'en clinique humaine (pellagre), il semblait intéressant de savoir si les propriétés curatrices de l'acide nicotinique en particulier étaient influencées par l'autoclave. C'est à quoi répondent SMITH, MARGOLIS et MARGOLIS (57) par l'expérimentation suivante :

Soumettant dix chiens au régime de base de GOLBERGER, ils divisèrent dès l'établissement complet de la « langue noire », les animaux en cinq groupes de deux chiens très sensiblement de même poids dans chaque paire. Le chien N^o 1 de chaque paire reçut de

l'acide nicotinique soumis à l'autoclave ; le chien N° 2 de l'acide nicotinique non soumis à l'autoclave. Ils utilisèrent une solution à 5/1000, *per os* ou en administration parentérale. Les solutions furent soumises à l'autoclave pendant 5 heures à une pression de 15 « livres-pounds ».

Les doses varièrent de 1 à 10 milligrammes par kilogramme : dose journalière répétée pendant dix jours.

Dans ces conditions, les symptômes buccaux guérissent rapidement dans les deux cas et on constata également une notable augmentation de poids. Aucune différence ne put être remarquée dans la valeur curatrice de l'acide nicotinique soumise ou non à l'autoclave. Les auteurs en conclurent que « l'acide nicotinique a très peu — ou pas du tout — de son potentiel vitaminique détruit à l'autoclave. A cet égard, aussi bien qu'aux autres, il correspond au facteur P-P de GOLDBERGER ».

CHAPITRE IV

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE NICOTINIQUE

Le sang de l'individu normal contient un taux très constant de nicotinamide qui s'établit aux environs de 7,5 milligrammes par litre comme l'ont montré LWOFF, QUERIDO et leurs collaborateurs (Cf. Chapitre V, § I). Au-dessous de 6 milligrammes par litre il y a chute pathologique de la vitamine nicotinique.

En clinique la vitamine nicotinique est administrée sous forme d'acide nicotinique (surtout dans les pays anglo-saxons) ou sous forme d'amide, que ce soit *per os* ou en solution saline pour injections S/C ou I/V, la première des deux méthodes étant la plus commune. Si nous nous en rapportons à différents travaux américains la dose est assez variable, soit en moyenne de 60 milligrammes à 1 gramme d'acide nicotinique par jour. Dans de nombreux cas la dose journalière est de 5×100 milligrammes pour l'administration pérorale ou $2 \times 30-40$ milligrammes

en injections I/V. Aucun accident sérieux n'a été observé.

a) *Réponse cutanée. Tests comparatifs avec l'acétylcholine et l'histamine.*

Mais même par voie buccale, on observe surtout lors de l'administration de grandes quantités, une vaso-dilatation rapide apparaissant habituellement dans les dix minutes, et presque immédiatement par la voie intra-veineuse. Les phénomènes cessent dans les dix minutes qui suivent ; ils se manifestent par une sensation de chaleur accompagnée d'une rougeur de la face, des bras et des avant-bras en même temps que le sujet accuse une sensation de picotement (« prickly sensation ») au niveau des extrémités supérieures.

Toutefois, la quantité nécessaire pour obtenir cette réaction vaso-motrice est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. SPIES, BEAN et STONE (58) qui ont étudié les effets de l'acide nicotinique chez 100 individus sans pellagre, notent que cette réaction n'a été obtenue que chez 5 % du groupe pour une dose de 50 milligrammes donnée par voie buccale et à jeun. Elle se produisait dans environ 50 % quand on donnait 100 milligrammes et chez la majorité pour une dose de 500 milligrammes. SEBRELL (59) a observé une telle réaction pour des doses très faibles (30 milligrammes).

Les auteurs américains ont étudié les changements de température cutanée au thermo-couple dans une chambre à température constante.

Cette étude révéla une augmentation de 1,5° à 2°C. sur la face et le cou et de 0,5° à 1°C. sur le tronc. Chez les sujets ayant un extrême degré de vaso-dilatation, ils observèrent quelquefois une légère surélévation cutanée au niveau des zones rouges. SPIES, BEAN et STONE observèrent des effets similaires après injection I/V de 5 à 25 milligrammes d'acide nicotinique. La variation du pH de la solution de 3,4 à plus de 7 ne changeait pas ces effets.

Considérant la vaso-dilatation, les nausées, les vomissements et les crampes abdominales que suivent parfois l'administration de larges doses d'acide nicotinique, on peut y voir une action parasympathicomimétique similaire à celle produite par le groupe de l'acétylcholine. D'où l'intérêt d'un test comparatif entre les deux corps. L'expérience montre que après injection intra-artérielle on observe une augmentation de température de 1 à 2°C. dans les deux cas, dans la jambe qui a reçu l'injection. Par contre, l'acide nicotinique continue à donner un effet général (augmentation de température au niveau de la face par ex.) montrant qu'il n'est pas détruit entièrement ou inactivé dans les capillaires comme l'est l'acétylcholine (SPIES, BEAN et STONE).

Le test comparatif avec l'histamine montre que les deux réactions diffèrent assez fortement pour les injections sous-cutanées. « Les réactions locales à l'acide nicotinique surviennent moins fréquemment, sont moins marquées et sont de durée plus courte

que celles provoquées par l'histamine ; le prurit associé est moins sévère que celui causé par les quantités comparables d'histamine » (SPIES, BEAN et STONE).

b) *Action sur le système nerveux.*— La vitamine nicotinique semble également indispensable au fonctionnement du système nerveux central, comme l'ont constaté SHATTUCK et CHEEVER (60) qui signalent de graves altérations des centres nerveux au cours de l'avitaminose P-P.

L'action sur le système nerveux périphérique apparaît secondaire si on la compare à celle de la vitamine B₁. Toutefois sur deux de leurs malades FOUTS et ses collaborateurs ont noté des symptômes de névrite au niveau des extrémités inférieures pendant le traitement nicotinique ; on peut se demander si ces phénomènes ne seraient pas en relation avec un besoin plus important en thiamine comme l'ont signalé SPIES, BEAN et STONE (61).

Toutefois au niveau du nerf acoustique, on signale une action assez élective, comme le confirment les observations de GRANT, SELFRIDGE (62) dans des cas de surdité progressive ayant rétrocedé à la cure nicotinique.

c) *Réactions respiratoires et cardio-vasculaires.* — L'administration perorale ou parentérale ne donne aucune modification du pouls, de la pression sanguine ou de la respiration. SPIES, BEAN et STONE signalent

toutefois « rarement après des injections intra-veineuses de 10 à 20 milligrammes d'une solution au millième administrée en moins de 1 à 3 minutes, une augmentation du pouls de 5 à 10 battements par minute. Cette réaction n'a pas été produite par des injections similaires de solution physiologique chlorurée sodique ». Les mêmes auteurs, chez 7 sujets normaux n'ont pas remarqué de variations dans la consommation d'oxygène pendant la période où la vasodilatation est marquée. Occasionnellement, ils voient une augmentation transitoire dans le rythme et la profondeur de la respiration et chez un malade « une véritable angoisse psychique ».

Ils ne trouvèrent également aucune modification de l'électro-cardiogramme chez 4 sujets adultes pendant ou après l'administration buccale ou I/V de doses d'acide nicotinique capables de produire une réaction vaso-dilatatrice. Toutefois, SMITH, RUFFIN et SMITH (63) chez un pellagreu notent de petites ondes T dans toutes les dérivations, retournant à la normale dès le septième jour du traitement.

FRANCE, BATES, BARKER et MATTHEWS (64) dans un autre cas de pellagre trouvent un électro-cardiogramme normal sauf pour les ondes T. (ayant moins de 0,5 mm. dans les dérivations I et II) et retournant à la normale ($T_I = 1$ mm. ; $T_{II} = 2$ mm.) dès le vingtième jour du traitement. PORTER et HIGGINBOTHAM (65) firent des observations analogues. De telles observations sont à rapprocher de celles relatées dans l'étude du cœur des béribériques. En particulier on y

remarquait assez régulièrement des modifications de l'onde T souvent négative en dérivation I et III (SCOTT et HERMANN (66)) ou en dérivation II également (KEEFER (67)).

d) *Effets sur le tractus intestinal.* — Les différentes observations américaines signalent des nausées, des vomissements et des crampes épigastriques pour des doses assez fortes d'acide nicotinique prises par la bouche (30 à 1.500 mgr.) ou par voie intra-veineuse (10 à 20 mgr.). Presque dans chaque cas les crampes surviennent quand le médicament est administré à jeun. L'observation sous écran radioscopique après ingestion barytée a montré dans la moitié des cas une augmentation marquée dans les profondeurs des contractions péristaltiques de l'estomac (SPIES, BEAN et STONES). D'autres (SYDENSTRICKER) relatent une augmentation de la sécrétion de l'HCl et même chez des malades présentant de l'anachlorhydrie.

e) *Action sur l'hématopoïèse.* — Réserveons une mention spéciale aux travaux de C. P. RHOADS (68) et ses collaborateurs. Ceux-ci ont soumis des chiens à un régime de base dépourvu de vitamine nicotinique. Ils remarquèrent la fragilité de leur système hématopoïétique à l'administration d'indol ou de pyramidon, substances sans effets sur des chiens nourris normalement. Ces travaux sont du plus grand intérêt en ce qui concerne le mystère de l'étiopathogénie des agranulocytoses et des anémies graves survenant à la suite

d'intoxications diverses : industrielles (dérivés benzo-
liques) ou médicamenteuses, et même certains agents
physiques.

Les ondes électro-magnétiques de la gamme des
longueurs d'ondes les plus courtes (rayons γ des corps
radioactifs, rayons X) ont, — et c'est bien connu —
une action élective sur les éléments figurés du sang.
Toutefois de telles manifestations parfois si graves
n'apparaissent que chez quelques sujets qui semblent
manifestement prédisposés. A cette occasion, on peut
se demander s'il ne s'agit pas d'individus en état
d'avitaminose nicotinique plus ou moins fruste.
D'ailleurs, dans ce processus pourrait intervenir un
phénomène analogue à celui de la photo-sensibilisa-
tion, observé pour des ondes électro-magnétiques de
plus basse fréquence (lumière visible et les fréquences
limites de l'ultra-violet et de l'infra-rouge). Nous ver-
rons au chapitre VIII l'importance du métabolisme
des porphyrines, qui apparaît intimement lié à de tels
phénomènes.

-f) *Toxicité de la vitamine nicotinique.* — Déjà en
1912, ACKERMAN (69) et en 1926, KOMORI et SENDJU
(70) rapportèrent que l'acide nicotinique était excrété
dans l'urine sous forme de dérivés pyridinés : soit, en
partie en nicotinyl-glicine, en trigonelline pour une
autre partie et aussi en acide nicotinique non trans-
formé. En raison de l'importance thérapeutique et de
sa parenté suggestive, bien que chimiquement éloi-

gnée avec la nicotine il semble intéressant d'avoir quelques précisions sur sa toxicité sur l'animal.

Aussi CHEN, ROSE et ROBBINS (71) ont déterminé les doses léthales minima de ces deux corps, pour la souris blanche, le rat blanc et le cobaye, par des injections I/V de nicotine et d'acide nicotinique. Comme ils nous l'indiquent, la nicotine est approximativement 5.625 fois plus toxique que l'acide nicotinique pour la souris, 3.500 fois plus toxique pour le rat et 778 fois plus toxique pour le cobaye. C'est ainsi que pour le rat ils trouvèrent une dose léthale de 1 milligramme par kilogramme d'animal pour la nicotine alors que celle-ci était de 3.500 milligrammes par kilogramme pour l'acide nicotinique.

Pour toutes les doses mortelles ou sub-léthales de ces 2 corps, tous les animaux présentaient des convulsions cloniques et mouraient rapidement ou guérissaient sans manifestations apparentes. Par ailleurs un groupe de 5 souris ayant reçu chaque jour 500 milligrammes d'acide nicotinique par kilogramme pendant 4 semaines survécurent en présentant une augmentation de poids.

Reprenant leurs expériences sur deux chiens de 13,8 et 15 kilogrammes, ils administrèrent 2 grammes d'acide nicotinique par jour. Après avoir présenté des selles sanglantes accompagnées de phénomènes convulsifs le premier mourut au 19^e jour et le deuxième fut sacrifié au 20^e jour après avoir présenté des phénomènes analogues.

L'autopsie révéla de la dégénérescence graisseuse

du foie, de l'hyperémie gastro-intestinale avec présence de sang liquide dans l'estomac et le côlon et quelques érosions sur la muqueuse gastrique. Une trouvaille intéressante réside dans le fait que les deux chiens présentaient une atrophie de certains amas cellulaires corticaux et de certains noyaux gris centraux, en relation très probable avec les manifestations convulsives.

Toutefois 4 autres chiens recevant des doses journalières respectivement de 1 ; 0,5 ; 0,2 ; et 0,06 gr. pendant 5 jours par semaine et durant 8 semaines, apparurent en bonne santé et avaient gagné du poids à la fin du traitement. On nota seulement et transitoirement des traces d'albumine et de sucre dans les urines de deux d'entre eux (qui avaient reçu 1 gramme et 0,5 gr.).

Par ailleurs, HUNT et RENSHAW (72) ont montré que contrairement à la nicotine, l'acide nicotinique et ses dérivés n'ont aucune action sur le système nerveux autonome (aucune action sur l'intestin isolé du lapin, ou l'utérus isolé du cobaye). Aussi, comme l'acide nicotinique est souvent préparé à partir de la nicotine, il y a donc un moyen certain d'éliminer toute possibilité de souillure par cet alcaloïde dangereux ; de simples tests physiologiques chez l'animal révéleraient une telle impureté.

CHAPITRE V

ROLE DE LA VITAMINE NICOTINIQUE EN BIOLOGIE MICROBIENNE

§ I. — Son importance dans la croissance microbienne

La multiplicité des propriétés physiologiques de la vitamine nicotinique, son rôle capital comme composante de la co-déhydrogénase I et II du schéma enzymatique de Warburg, nous amènent à penser que son rôle biologique doit s'étendre à une partie importante des processus vitaux. En vérité, un nombre important d'êtres animés, depuis les uni-cellulaires (levures, certains microbes) jusqu'à la totalité de la classe des mammifères voient l'intimité de leur respiration (processus d'oxydo-réduction) intéressée par la co-zymase et ainsi par la vitamine nicotinique.

En application immédiate à l'isolement de la co-zymase, WARBURG et CHRISTIAN, STRAUB, KNIGHT, HOLLIDAY, KOSER et d'autres ont signalé que certaines bactéries avaient besoin d'acide nicotinique (ou d'amide) pour leur croissance.

Une série de dérivés nicotiniques (acide, amide et amides substituées, certains esters) *activent in vitro* la croissance de *Staphylococcus aureus* (KNIGHT (73)), (KNIGHT et MAC ILWAIN) (74), aux États-Unis ; (M. LANDY) (75), en Angleterre ; (A. LWOFF) (76) en France. L'an dernier, DORFMAN, KOSER et SAUNDERS montraient également que ceci était valable pour certaines *Shigella*. Une telle observation n'a d'ailleurs pas tardé à être utilisée par FRASER, TOPPING et SEBRELL pour établir un test bactérien de l'élimination urinaire de la vitamine P-P. Le développement de « *Shigella paradysenteriae* » est moins influencé par l'urine d'un chien pellagreu que par celle d'un chien à qui on fournit de l'acide nicotinique.

a) *La vitamine nicotinique est une composante du facteur V de croissance (co-zymase) de la microbiologie.* — Les travaux français de A. LWOFF et M. LWOFF (77) du Service de Physiologie microbienne de l'Institut Pasteur de Paris, ont permis, ces dernières années d'identifier le facteur de croissance V pour les bacilles du groupe influenza, comme une co-déhydrogénase. Ces mêmes savants ont montré que les microbes de ce groupe pouvaient d'ailleurs faire la synthèse du facteur V à partir de ses composants : amide de l'acide nicotinique, adénine, et acide *d*-ribose phosphorique.

En raison de l'importance de la vitamine nicotinique, il semblait intéressant de rechercher la teneur du sang des pellagreu en facteur V. Aussi

s'inspirant des précédents travaux des LWOFF, les auteurs américains VILTER, VILTER et SPIES (78) ont montré que *B. influenzae* pouvait servir de test pour évaluer la teneur en co-zymase du sang d'individus normaux ou de pellagres. A cet effet, ils étudièrent des échantillons de bouillon de culture peptonisé de *B. influenzae*, auxquels ils ajoutaient le sang étudié. Les taux de dilution furent de 1/1000 ; 1/2000 ; 1/4000 ; 1/8000 ; 1/12000, par rapport au sang ajouté. Voici quelques-uns de leurs résultats : le sang d'individus normaux permet la croissance de *B. influenzae* à des dilutions allant jusque 1/12000. Au contraire, le sang de pellagres, permet très difficilement la croissance de *B. influenzae* et seulement avec de basses dilutions (1/2000). Toutefois, après traitement par l'acide nicotinique, le sang des pellagres favorise la croissance de *B. influenzae* presque aussi bien que le sang normal : « après traitement par l'acide nicotinique la co-zymase est augmentée d'une manière significative dans le sang de ces malades ».

b) *C'est le seul facteur de croissance de B. proteus.*
— Enfin, en 1938 également, P. FILDES (79) a montré que *B. proteus* peut se développer dans un milieu de constitution biochimique défini contenant en particulier un sel d'ammonium à condition qu'on y ajoute de l'acide nicotinique. Toutes les souches étudiées — y compris le *Proteus* X₉ de WEILL-FÉLIX — se sont comportées identiquement. Les conclu-

sions de FILDES furent peu après confirmées par LWOFF et QUERIDO (80) à la fois pour l'acide nicotinique et certains dérivés. Ils étudièrent les différentes substances proposées après filtration sur bougie Chamberland L₃. Pour éliminer les causes d'erreur inhérentes à la filtration, ils reprirent leurs expériences sur d'autres fractions de solution stérilisée à 120° C. ; ils trouvèrent les mêmes résultats.

Considérant les seules substances actives sur la croissance de *B. proteus* X₁₈, LWOFF et QUERIDO constatèrent que certaines agissaient à une très faible concentration, d'autres au contraire seulement à une concentration élevée. Ils se demandèrent si l'activité de ces derniers corps n'était pas due à la présence « sous forme d'impuretés, de traces de composés très actifs comme l'acide nicotinique ». Toutefois ils notèrent que par exemple « l'acide pyridine sulfonique-3 est inactif pour *B. staphylococcus* (KNIGHT et Mac ILWAIN) à 1×10^{-4} M (1), alors qu'il est actif pour *B. proteus* à 1×10^{-5} M... Cette remarque est également valable pour le méthylchlorure de l'acide nicotinique. » Il y a lieu également de remarquer que LWOFF et QUERIDO ont étudié l'échantillon même utilisé par KNIGHT et Mac ILWAIN pour *B. staphylococcus*: « une trace d'impureté aurait dû agir sur une bactérie comme sur une autre ».

(1) LWOFF et QUERIDO désignent par M la concentration minimum du corps actif en solution, donnant un résultat positif.

Enfin, comparant dans un tableau, leurs résultats à ceux trouvés par WHOOLEY, MADDEN, STRONG et ELVEHJEM (81) dans leurs expérimentations sur le chien, ils remarquent que la bactérie réagit à quelques exceptions près comme le chien, animal d'expérience. « Encore ces exceptions concernent-elles des substances comme le méthyl-chlorure de nicotinamide ou l'acide pyridine-carbonique-4, 1.000 à 10.000 fois moins actives que la nicotinamide. »

La vitamine nicotinique semble bien un facteur spécifique de croissance pour *B. proteus*. Aussi un tel « test proteus » appliqué au sang correspond assez bien à la vitamine P-P. A ce titre le dosage de la nicotinamidémie par la « méthode microbienne » est légitime.

§ II. — Dosage microbiologique de la nicotinamide dans le sang

Procédé de A. QUERIDO, A. LWOFF et C. LATASTE (82).

a) *Principe de la méthode.* — Nous avons vu antérieurement (Chap. II, § II) que les tests chimiques de dosage de la vitamine nicotinique, fondés sur la réaction colorée de KOENIG (1904) ne pouvaient être employés qu'après déprotéinisation et libération par hydrolyse de la nicotinamide de ses complexes de la cozymase. La spécificité de tels tests chimiques est donc sujette à caution et a été discutée en parti-

culier par LWOFF et QUERIDO (83). Se basant sur les observations de FILDES et sur leurs propres travaux et sur le fait constaté expérimentalement par eux-mêmes qu'au voisinage des concentrations limites actives, la croissance microbienne est directement proportionnelle à la quantité de nicotinamide présente dans le milieu, les auteurs nous apportent une méthode qu'il nous appartient seulement de rappeler ici brièvement, renvoyant aux auteurs de ces importants travaux pour une étude plus complète.

b) *Aperçu technique.* — Le sang recueilli aseptiquement est dilué puis hémolysé puis centrifugé pour éliminer les stromas et filtré sur bougie Chamberland L₃ stérile ; il est introduit ensuite dans des fioles d'Erlenmeyer dans lesquelles on introduit aseptiquement une certaine quantité du milieu de Fildes. On constitue 3 témoins :

(a) — milieu nonensemencé ; (b) — milieu additionné de sang ; nonensemencé ; (c) — milieuensemencé. Ces témoins seront utilisés dans la correction photométrique.

Le développement maximum de la culture (après 36 heures à 28°C.) étant atteint on lit la *densité optique* des cultures à l'électro-photomètre de MEUNIER. On lit ainsi un chiffre K duquel on soustrait la somme des densités initiales : soit la densité optique propre du milieu, celle du sang et celle des corps mi-

crobiens apportés initialement à l'ensemencement, soit la densité optique finale.

$$\{ K - [c + (b - a)] \} = k \cdot (N)$$

(k) étant une constante ; (N) étant le nombre de corps microbiens produit par l'étuvage, donc proportionnel à la concentration en nicotinamide ; ces deux quantités étant liées par une fonction linéaire au voisinage des concentrations limites actives, comme nous le verrons par la suite.

Pour qu'une telle méthode physique soit valable, il faut pour le moins que les chiffres obtenus au cours de différents dosages d'un même échantillon de sang soient constants et même qu'une quantité de nicotinamide ajoutée expérimentalement au sang soit retrouvée. Ces deux conditions ont été étudiées par les auteurs. La première condition a été réalisée par l'analyse optique d'un même échantillon à 8 ou 14 jours d'intervalle. L'« erreur absolue » fut de 5 %. La deuxième condition — critère plus important — a donné des premiers résultats assez décevants (de 10 à 35 % trop forts). Les auteurs se sont demandé si les causes d'erreur ne venaient pas d'impuretés (traces de métaux : cobalt, zinc, cuivre, etc...) ajoutées.

En réalité l'expérience leur montra que la courbe de croissance de *B. proteus* en fonction de divers quantités de sang n'est proportionnelle à celle-ci que dans certaines conditions seulement. La « courbe » est une droite seulement pour des cultures de den-

sité optique comprise entre 32 et 40 (électro-photomètre de MEUNIER). Au-dessus la courbe s'infléchit ; pour des dilutions inférieures la densité optique tombe à zéro pour une concentration en sang correspondant à une teneur en nicotinamide de 0,16 pour 100 centimètres cubes de milieu. Les chiffres trop élevés (10 à 35 %) obtenus dans la vérification de la deuxième condition semblent donc dus à la seule addition expérimentale de nicotinamide ; (la courbe s'infléchit en effet quand la richesse du milieu augmentant donne une densité optique supérieure à 40).

Enfin les auteurs défibrinent le sang pour éviter un louchissement du milieu, ayant vérifié que cette opération n'entraîne pas de perte en nicotinamide ; la teneur du plasma en étant pratiquement nulle par rapport à celle des hématies.

Quant à la filtration du sang, elle est sans influence appréciable sur la teneur en nicotinamide.

Le « test proteus » appliqué à l'homme a donné aux auteurs les résultats suivants : sur neuf échantillons de sang d'individus des deux sexes, la nicotinamidémie varie de 0,62 à 0,89 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang. Le chiffre moyen trouvé est 0,74.

c) *Remarques sur la méthode du point de vue biochimie médicale.* — Par la méthode chimique basée sur la réaction colorée de KOENIG, SWAMINATHAN (84) (qui a travaillé sur des Hindous) a trouvé pour

3 individus les chiffres suivants : 0, mgr. 33 ; 0 mgr. 37 et 0 mgr. 53 pour 100 centimètres cubes de sang.

Nous avons vu que le gros reproche fait à la méthode colorimétrique est la déprotéinisation préalable. LWOFF et QUERIDO admettent que bien que la nicotinamidémie des Hindous puisse être inférieure à celle des Européens, il n'en est pas moins vrai que, reprenant leur méthode biologique sur des échantillons de sang déprotéinisé, ils trouvent une perte en nicotinamide pouvant aller jusqu'à 40 %. Comme toute méthode biologique ce procédé apparaît donc soumis à de nombreuses causes d'erreurs. En particulier du point de vue optique, il n'est pas mathématiquement prouvé que les variations de la densité optique soient directement proportionnelles au nombre (N) de corps microbiens. En effet, la solution n'est pas rigoureusement homogène et il peut intervenir des phénomènes de dispersion lumineuse. Toutefois — et les expérimentateurs l'ont vérifié — les erreurs absolues ne dépassent pas 5 %.

Aussi, bien que moins sensible et intrinsèquement moins précise que la méthode colorimétrique, la méthode photométrique de LWOFF et QUERIDO semble offrir une marge de sécurité suffisante pour les mesures en biochimie médicale, et à ce titre elle présente le plus grand intérêt.

DEUXIÈME PARTIE

LES AVITAMINOSES NICOTINIQUES

CHAPITRE VI

LA VITAMINE NICOTINIQUE

DANS L'ALIMENTATION

Notons tout de suite que du point de vue alimentaire, trois notions sont à retenir :

1^o La vitamine nicotinique n'existe ni dans les graisses (hydrosoluble) ni dans les hydrates de carbone.

2^o Les aliments frais d'usage courant, les plus riches en vitamine nicotinique (W. H. SEBRELL) sont :

Le bœuf frais ou de conserve dont il faut consommer au moins 200 grammes par jour pour assurer une ration suffisante.

Le jaune d'œuf (séché) qui impliquerait une ration journalière de 100 grammes.

Parmi les conserves (nous avons vu que le séjour à l'autoclave n'a aucune action sur le potentiel vitaminique) : c'est ainsi qu'une ration journalière de 168 grammes de saumon serait suffisante.

Notons que la levure est extrêmement riche en vitamine nicotinique (30 grammes seraient suffisants pour certains échantillons).

3^o Les extraits hépatiques sont d'une richesse très variable, mais jamais particulièrement riches. C'est ainsi que récemment ACKERMANN et FUCHS (85) en traitant 69 kilogrammes de foie de veau frais, tirèrent tout au plus 0,85 gr. d'acide nicotinique.

Nous en concluons qu'il faut une quantité importante d'aliments pour assurer un apport vitaminique normal. Aussi pratiquement n'utilise-t-on plus en thérapeutique que l'acide nicotinique ou son amide plus maniables et meilleur marché que les sources naturelles.

Remarquons également que, fait capital, le régime est vite déséquilibré :

— quand le sujet absorbe trop de certains aliments, par exemple une alimentation trop exclusive en maïs ;

— dès que le malade est touché par une infection ou une intoxication (alcoolisme ; barbituriques) ou encore après certaines interventions chirurgicales (gastrectomie, gastro-entérostomie) ;

— dès que l'individu travaille au soleil (photosensibilisation) ;

— dans les états de grossesse ou de croissance, où les besoins en nicotinamide sont évidemment augmentés.

On retrouve là des faits bien connus en vitamino-logie, c'est-à-dire comme l'ont montré MOURICUAND (86) et SIMONNET en France, l'influence des facteurs révélateurs des avitaminoses (facteurs physiques ou chimiques) et le rôle des diéto-toxiques et des déséquilibres alimentaires. « Ce n'est pas le meilleur médecin qui met au régime le plus sévère » (Ch. RICHEL, (88).

CHAPITRE VII

LES AVITAMINOSES NICOTINIQUES CLINIQUES

Des nombreux travaux cliniques et biologiques de ces dernières années, trois points sont à retenir, surtout pour les cliniciens :

1^o la variété extrême des avitaminoses nicotiniques ;

2^o la fréquence des formes frustes ;

3^o la puissance thérapeutique de la vitamine nicotinique dans ces différents syndromes.

§ Action spécifique de la vitamine nicotinique dans la pellagre et les avitaminoses P.-P graves

Il ne nous appartient pas ici de faire la clinique de la pellagre. Nous renvoyons aux travaux classiques de NICOLAS, de MOURIQUAND (89) et au récent rapport de J. NITZULESCU (90) au Congrès Français de Médecine (Marseille, 1938).

Toutes les recherches diététiques modernes n'ont fait que confirmer l'idée déjà ancienne que la pellagre ne sévit de façon endémique que dans les pays où la misère fait adopter un régime alimentaire qualitativement insuffisant.

C'est ce qu'on observe par exemple en Roumanie, à la fois chez les paysans et chez les populations pauvres des villes qui mènent une existence semblable (J. NITZULESCU) (90). Le pellagrologue roumain cite également que lors de l'occupation allemande de Bucarest en 1917, les restrictions alimentaires (et l'abus du maïs sur lequel nous reviendrons) provoquèrent bientôt l'apparition de la pellagre.

GOLDBERGER, aux États-Unis obtint de beaux résultats parmi les pensionnaires d'un asile d'aliénés, par la simple modification de l'alimentation des pellagres.

SABRY considère la maladie comme une intoxication provoquée par une toxine hypothétique (se trouvant dans le maïs et les haricots) et qu'il pense être probablement la dioxyphénylalanine. Il propose des injections d'hyposulfite de soude pour la neutraliser. Mais les essais de contrôle de pellagrologues roumains (POPA-RADU et autres) montreraient que les espérances de SABRY ne sont pas fondées. D'autres, tels que WILSON défendent la théorie de la carence en amino-acide. Ils font remarquer que la zéine — constituant principal des protéines maïdiques — manque de tryptophane et de lysine. Toutefois, cette théorie rencontre de sérieuses objections ; de récents travaux

(FICKSEN et JACKSON) (1) démontrent que la valeur biologique des protéines maïdiques ne diffère pas sensiblement de celle d'autres céréales telles que le blé.

D'ailleurs des contrôles faits par des pellagrologues américains (GOLDBERGER, TANNER), montrent que la caséine à doses fortes ne peut modifier l'allure de la maladie.

Toutefois, si nous en croyons NITZULESCU « ... un fait est certain : c'est que la pellagre ne sévit à l'état endémique, que dans les contrées où l'on consomme du maïs... La pellagre ne fit son apparition en Europe, qu'après que l'usage du maïs se fut répandu ; elle a suivi toutes les vicissitudes de la diffusion de cette céréale. Lorsqu'en France et en Italie la consommation du maïs se restreignit, la pellagre cessa d'y figurer parmi les maladies endémiques. En Roumanie, l'introduction du maïs eut lieu au commencement du XVIII^e siècle et le docteur NÆGØE (1890) rapporte qu'il s'est laissé raconter par des vieillards, que la pellagre apparut à l'époque où les paysans cessèrent de consommer du millet pour leur nourriture et le remplacèrent par du maïs. »

Déjà, les anciens défenseurs de la théorie toxico-maïdique (BALLARDINI, LOMBROSO en Italie, ROUSSEL en France (1845)) considéraient l'avarie du maïs par un champignon comme la cause du mal et recommandaient de torréfier le maïs à l'aide d'appareils semblables à ceux qui sont utilisés en Bourgogne

(1) Cités par J. NITZULESCU.

(COSTELLAT). Cependant l'application de cette théorie ne donna aucun résultat tant en Italie qu'en Roumanie. La pellagre ne disparut en particulier en Italie que par la création des boulangeries populaires (la première fut créée par MANZINI en 1883) et par celle de cantines économiques pour améliorer l'alimentation du paysan. Aussi en 1928, la mortalité par pellagre y était tombée à 0,1-0,2/100.000 (AKAYROYD, LUTRARIO).

Des essais analogues ont été réalisés en Roumanie depuis 1935 par J. NITZULESCU et bien que le laps de temps soit trop court pour que les résultats fournis soient convaincants, ils n'en sont pas moins favorables.

Ces différentes études cliniques et expérimentales décidèrent alors GOLDBERGER à devenir le champion de la théorie avitaminosique de la pellagre. Aussi, bien que cette théorie ait subi et subisse encore différentes modifications (théorie mixte de CHICK et AKAYROYD qui admet l'influence des toxines et de l'avitaminose ; théorie du facteur antipellagreuX gastrique des pellagres endogènes, etc...), les résultats éclatants du traitement vitaminique en confirment le bien-fondé.

Les cliniciens avaient depuis longtemps isolé la pellagre (« mal del sole » des vieux médecins italiens) et même soupçonné l'existence de formes frustes sur l'importance desquelles MOURIQUAND a si bien insisté.

La pellagre constitue un véritable fléau social pour

nombre d'États de l'Amérique du Nord, différents pays européens (Italie, Roumanie, etc.). On en connaît la symptomatologie polymorphe formée par l'intrication à des degrés variables de troubles digestifs (stomatite, glossite, diarrhée ou constipation opiniâtres), de troubles cutanés (fréquence de l'érythème précoce), de troubles du métabolisme des porphyrines, de troubles polynévritiques (avitaminose B₁) et même d'un syndrome mental assez constant (torpeur et désorientation) et naturellement de troubles parfois extrêmement graves de l'état général. On en connaît aussi l'évolution par poussées, rythmée par les changements de saison.

Les « travaux-principes » de l'École de Cincinnati (T. D. SPIES et ses collaborateurs) ont montré l'importance pathogénique de l'avitaminose nicotinique dans la pellagre. Mais on admet actuellement que l'ensemble de la symptomatologie est constituée par une multicarence où figurent également les avitaminoses B₁ ; B₂ ; B₆. D'où l'aspect si varié et parfois si déconcertant du tableau clinique. Mais, pour faire la part capitale de l'avitaminose nicotinique dans la pellagre, le plus simple est de rappeler les qualificatifs assez peu usuels de « dramatic effect », etc..., qu'emploient des auteurs américains très compétents. Nous allons d'ailleurs voir l'amélioration « spectaculaire » des symptômes pellagreaux sous l'influence des dérivés nicotiniques, dans la traduction littérale d'un passage d'un important mémoire de T. D. SPIES, W. B. BEAN et R. E. STONE (91) : « ... Précocement,

après avoir reçu un de ces médicaments, les pellagreaux remarquent qu'ils ressentent un bien-être général et déclarent qu'ils portent plus d'intérêt à leurs propres maladies et aux conditions de leur entourage. Dès les premières 24 heures, l'apathie et la lassitude font place à un état d'intérêt pour l'entourage. De même l'effet de l'acide nicotinique ou d'un de ses composés sur le tractus digestif a été véritablement dramatique. Habituellement en moins de 24 heures quelquefois un jour plus tard, il y avait des changements objectifs de la muqueuse buccale et des muqueuses de la gorge, de la langue et du rectum. La rougeur anormale de l'infection fuso-spirillaire de Vincent disparaissait. L'appétit de ces malades augmentait et les selles redevaient rapidement normales, soit que le malade ait eu auparavant de la constipation ou de la diarrhée. La quantité de porphyrine dans l'urine, qui était augmentée chez 46 des 48 pellagreaux examinés, était redevenue à la normale après administration de quantités suffisantes d'acide nicotinique ou d'un de ses sels. Les deux pellagreaux qui n'avaient pas d'augmentation de la porphyrinurie, avaient des lésions étendues datant de plus de trois mois. La rougeur flamboyante de l'érythème cutané de ces malades, a tourné au blanc après l'administration d'acide nicotinique ; mais nous ne notons aucune amélioration spéciale de la dermatite des malades chez qui la continuité même de l'épiderme avait été entamée et dont les lésions étaient humides et ulcérées ou bien sèches et épaissies. La vaginite et l'uré-

thrite ont disparu en moins des 24 premières heures. Les deux malades atteints de décompensation cardiaque ont montré une diminution de la dyspnée, de l'orthopnée et de l'œdème... »

Déjà en 1937 en application aux travaux de ELVEHJEM et de son école, FOURS et ses collaborateurs (92) signalent 4 cas de pellagre traités à l'acide nicotinique. Après avoir soumis pendant trois jours — ou leur état resta stationnaire ou empira — ces malades à un régime appauvri en facteur P-P, on administra l'acide nicotinique à raison de 0,50 gr. à 1 gramme par jour. Après 48 heures, tous les malades présentèrent une amélioration nette de leur état général avec disparition complète de leur stomatite. Il fallut moins de 5 jours pour la disparition totale de la diarrhée chez 2 de ces malades. Les signes de dermite disparurent du 6^e au 25^e jour.

Dans un autre mémoire, SPIES, SASAKI et GROSS (93) décrivent 15 cas où l'on rechercha systématiquement la porphyrinurie. Chez l'un, la porphyrine disparut après 48 heures pour réapparaître dès interruption du traitement. Récemment, GRANT, ZSCHIESCHE et SPIES (94) confirment ces observations et signalent une guérison complète des symptômes cutanés à la fin de la 2^e semaine. YUDKIN, HAWKSLEY et DRUMMOND (95) citent un cas de guérison obtenu avec le « facteur-filtrat de foie ». De même HAWKSLEY (96), qui conclut en la présence d'acide nicotinique dans ce « filtrat de foie ».

Enfin, M. RACHMILEWITZ et H. I. GLUECK (97) nous rapportent deux observations identiques. La première où il s'agit d'une femme de 62 ans qui présente une diarrhée sévère, incoercible à tout régime et à toute médication, accompagnée d'une dermite érythémato-écailleuse des mains et du visage avec pigmentation brune, et d'une glossite exfoliatrice. L'état mental est normal, mais si les réflexes sont normaux, les perceptions tactiles sont altérées. Ils remarquent un amaigrissement rapide ; les examens de laboratoire notent une anémie légère et une anachlorhydrie totale du suc gastrique.

Soumettant la malade au régime de Spies (suffisant en protéines, matières grasses et hydrates de carbone ; mais déficient en facteur P-P), ils observent une accentuation des symptômes. Tout en continuant le régime, ils administrent 2×50 mgr. d'acide nicotinique par la bouche, dose portée ensuite à 3×50 mgr. jusqu'à la sortie de l'hôpital. La dermite s'améliore dès le second jour, puis la glossite et la diarrhée cessent au 4^e. Le 5^e jour la malade accuse une légère intolérance médicamenteuse (picotements de l'extrémité des doigts, gonflement de la face, vertiges). Le traitement interrompu pendant 2 doses est ensuite repris sans incident. Au 10^e jour tout est devenu quasi-normal sauf les symptômes nerveux pour lesquels la malade reçoit de la vitamine B₁ en injections I/M du 14^e au 23^e jour ; traitement qui amène la sédation des symptômes poly-névritiques.

La deuxième observation concerne un porte-faix de 46 ans, sous alimenté. Il présente des symptômes identiques avec surtout une dermite rouge hyperkératique, un syndrome mental constitué d'apathie et de désorientation. Les examens de laboratoire révèlent une anémie à 3.000.000 de G. R., de la porphyrinurie. La radiographie de l'estomac montre des signes de gastrite grave. Des doses moyennes d'acide nicotinique de 150 à 200 milligrammes par jour amènent la guérison complète au 13^e jour (les signes mentaux y compris).

Non moins « spectaculaires » sont les effets de la nicotinamide sur les troubles mentaux (R. S. MATTHEWS ; C. N. BOGARD) (97 *bis*). On connaît leur gravité dans la pellagre invétérée ; les pellagres peuplent les asiles de certains États des U. S. A. Et l'amélioration si rapide d'altérations mentales parfois si profondes n'est pas la moins impressionnante action de la vitamine nicotinique. Nous verrons d'ailleurs ultérieurement (Ch. VII, § II, « c ») l'action « foudroyante » du traitement vitaminique dans des syndromes mentaux assez similaires mais échappant à la conception classique de la démence pellagreuse.

Cette action de la vitamine nicotinique semble également élective dans certains syndromes nerveux ; en particulier dans certains cas de surdité. Sur 19 malades (présentant des troubles mentaux assez similaires) de CLECKLEY, SYDENSTRICKER et GEESLIN (98), les auteurs rapportent en effet qu'une surdité

apparente était un trait frappant dans 5 des cas. Il leur a été difficile d'évaluer cette amélioration de l'audition, mais indiscutablement le seuil de la perception auditive s'était relevé déjà pendant la période de stupeur et dans 2 cas il y eut une augmentation de l'acuité auditive après que l'hébétéude eut disparu.

Récemment, G. SELFRIDGE (99) rapporte les effets du traitement par différentes vitamines du groupe B, d'un certain nombre de cas de surdité progressive chez des sujets âgés de 21 à 77 ans. Les résultats furent dûment contrôlés par des courbes audiométriques. Les injections de vitamines B₁ et de vitamines B₂ restèrent sans effet.

Par contre l'administration d'acide et d'amide nicotiques par voie buccale détermina en quelques semaines une amélioration importante de l'audition.

Pour plus de détails concernant le traitement de la pellagre et des avitaminoses graves par la vitamine nicotinique nous renvoyons aux nombreux mémoires originaux : MATTHEWS (100) ; SMITH, RUFFIN et SMITH (101) ; SPIES, COOPER et BLANKENHORN (102) ; SPIES, COOPER, CLARK, et BLANKENHORN (103) ; SPIES, BEAN et STONE (91) ; V. P. SYDENSTRICKER (104) ; SCHMIDT et SYDENSTRICKER (105) ; GRANT, ZSCHIESCHE et SPIES (106) ; HAWKSLEY (107) ; FERRARI et FRONTALI (108) ; COMESSATI (109) ; J. BING et B. BROAGER (110), etc...

On voit donc l'importance véritablement sociale de la vitamine nicotinique, aussi bien du point de

vue curatif que du point de vue préventif, car la pellagre est une maladie à rechutes. Aussi, le 2 juillet 1938, le Conseil de l'« American Medical Association » a-t-il inscrit l'acide nicotinique au Formulaire N. N. R. de l'Association ; quelques semaines plus tard l'amide y était admise également.

§ II. — Formes oligo-symptomatiques de l'avitaminose nicotinique

Toutefois l'avitaminose nicotinique ne se limite pas à la seule pellagre. Les conditions d'alimentation et de climat, en particulier dans les régions de l'Europe occidentale, favorisent les formes oligosymptomatiques et même frustes. Celles-ci, bien qu'en général moins graves que la pellagre endémique n'en sont pas moins nombreuses et ne relèvent pas moins du traitement nicotinique.

a) *Formes digestives.* — Nous avons vu que les pellagrologues américains ne manquent pas de souligner l'importance de la stomatite, de la glossite et des troubles gastro-intestinaux comme l'un des constituants de la triade symptomatique de la pellagre.

Toutefois les manifestations de l'avitaminose P-P varient considérablement suivant les différentes races et les différentes parties du globe, comme elles varient d'ailleurs individuellement suivant le terrain propre (NITZULESCU) (111). C'est ainsi que bien que les tendances pellagreuses existent dans les régions

septentrionales ou tempérées, en l'absence d'un fort soleil, les lésions cutanées seront peu apparentes. Dans ces conditions, certains symptômes non considérés préalablement comme pellagreux, seront quand même rattachables à une déficience plus ou moins complexe en vitamines B. et plus particulièrement en vitamine nicotinique. Ainsi, un syndrome quasi pathognomonique de l'état pré-pellagreux sera caractérisé par une inflammation du tube digestif avec stomatite et diarrhée chronique.

1^o *Formes buccales.* — Déjà en 1915, MANSON-BAHR (112) pendant un séjour à Ceylan avait été frappé par un tableau clinique de glossite avec stomatite chez des prisonniers indigènes soumis à un régime complètement dépourvu de légumes frais (poissons salés presque exclusivement) ; il avait considéré comme probable l'étiologie pellagreuse d'un tel syndrome.

Les auteurs anglais WRIGHT, en Sierra-Leone, MOORE au Nigeria, et NICHOLLS à Ceylan rapportent des observations identiques.

Dans ces formes endo-buccales les premiers symptômes consistent en un gonflement et en une inflammation des papilles linguales. L'enduit sébacé tombe ensuite pour laisser une langue rouge, douce au toucher par chute de l'épithélium.

Assez récemment (1936), STANNUS (113) a décrit dans un gros article, tous les symptômes évocateurs de la pellagre latente à forme digestive. Les observations européennes insistent surtout sur une langue

rouge, irritée, avec des excoriations eczémateuses aux commissures de la bouche et une perlèche de la lèvre inférieure comme signes caractéristiques. Ces signes s'accompagnent très souvent de diarrhée chronique.

Dans un récent article MANSOHN-BAHR et RANSFORD (114) nous citent le cas d'une femme de 62 ans souffrant depuis 5 ans d'une diarrhée chronique, accompagnée depuis quelques temps d'une glossite douloureuse avec salivation acide abondante : «... la diarrhée était importante, la langue était crue et dénudée de son épithélium avec perte de toutes les papilles... Il y avait des fissures douloureuses aux commissures buccales et une ligne grisâtre bien délimitée (perlèche) sur la lèvre inférieure. » Le traitement consista en 150 milligrammes d'acide nicotinique par la bouche pendant 10 jours. La diarrhée cessa immédiatement. Le second jour, la langue apparut beaucoup moins crue en même temps que les fissures des commissures buccales et la perlèche disparaissaient. Dès la fin du traitement, la reconstitution des papilles filiformes et fongiformes linguales étaient très avancées en même temps que l'asthénie présente depuis 5 ans disparaissait totalement ; la malade avait grossi de 5 livres — « pounds ». Voici d'ailleurs la conclusion enthousiaste des auteurs : « It is not an exaggeration to state that she was converted from a haggard into a healthy woman. »

Il est certain que nombre de lésions ulcéreuses buccales à répétition en particulier les aphtes réci-

divants sont assez souvent d'origine mystérieuse. Dernièrement en France, CHEVALLIER et BRUMPT (115) en insistant sur les troubles digestifs concomitants (diarrhée surtout) ont évoqué un rapprochement possible entre ces aphtes récidivants et la sprue (Cf. au Chap. IX, § IV, les remarquables effets du traitement nicotinique dans cette maladie). Ces auteurs traitèrent ces aphtes récidivants par les extraits hépatiques et obtinrent des succès dans plusieurs cas.

R. CACHERA (116) nous cite le cas d'une femme de 44 ans, atteinte d'aphtes buccaux récidivants depuis 2 ans malgré de nombreux traitements. — « les ulcérations siégeaient sur la langue principalement et aussi sur la face interne des joues, les piliers du voile, les gencives.... Il existait aussi des troubles digestifs associés, à type de colite, non amendés par une appendicectomie ancienne ». — Un traitement par l'amide nicotinique *per os* à la dose quotidienne de 0 gr. 40 pendant 10 jours amena la rétrocession complète des symptômes. Un mois après la malade restait guérie.

2^o *Formes dyspeptiques.* — Ces formes se manifestent d'une façon extrêmement variée. Nous avons vu dans la pellagre classique combien les signes gastro-intestinaux sont importants. Nous verrons plus loin (Ch. VII ; § IV ; (A)), que certains syndromes pellagreux endogènes relèvent directement d'une altération de la muqueuse stomacale ; ils sont

d'ailleurs qualifiés de « gastro-prives » par différents auteurs.

Par ailleurs chez des pellagreaux à des stades divers, l'École de Cincinnati a mis en évidence des lésions assez constantes de la muqueuse gastrique au cours de gastroscopies systématiques.

Dans les régions où la pellagre n'est pas endémique, les formes dyspeptiques de l'avitaminose nicotinique sont : les brûlures gastriques, l'anorexie, les alternatives de diarrhée et de constipation et parfois le météorisme abdominal (MANSON-BAHR et RANSFORD) (117). De tels malades présentent presque constamment une glossite à type assez particulier, la pointe et les bords de la langue sont rouges et légèrement tuméfiés ; le milieu est saburral.

Il y a donc toute une série de troubles digestifs : aphtes récidivants, glossite, stomatite, troubles dyspeptiques divers qui semblent pouvoir bénéficier du traitement nicotinique.

b) *Formes cutanées.* — La pigmentation et les érythèmes constituent les deux principales manifestations cutanées de l'avitaminose nicotinique. La pigmentation, souvent peu accusée, siège habituellement au niveau du visage et aux parties exposées au soleil. Quant aux érythèmes, ils sont volontiers persistants. Dans certains cas il s'agit de placards rouges avec de véritables phlyctènes (aspects de brûlures), (J. L. BESANÇON) ; parfois elles sont érythémateuses, suintantes et légèrement croûteuses (G. BICKEL), dans des

cas chroniques les lésions peuvent présenter le type d' « hydroa vacciniforme ».

Deux auteurs danois (F. NORGAARD et E. S. TOBIASSEN) (118), à propos d'un cas de pellagre après gastrectomie, signalent un eczéma aigu (qu'ils nomment exactement « acute light-eczema »), apparu soudainement sur la face dorsale des deux mains, avec des vésicules, des petites pustules ; lésions accompagnées de prurit.

Dans une autre observation, à propos d'une femme présentant un syndrome pellagreuX au cours d'une anémie pernicieuse, les mêmes auteurs rapportent que la malade « accusait depuis plusieurs années, de la sécheresse de la peau, avec gerçures profondes entre les doigts et sur la face dorsale des mains, le tout associé à du prurit et occasionnellement à une poussée subite de gonflement et de rougeur des régions atteintes, avec poussées de vésicules et d'ulcérations ». Dans la plupart des cas de telles manifestations éclatent après une exposition brève au soleil (simple exposition au soleil parisien dans le cas de J. L. BESANÇON ; bain de soleil de 2 heures dans le cas de G. BICKEL) et souvent de porphyrinurie avec les autres signes plus ou moins accusés du tableau classique de pellagre aiguë.

Cette action délétère du soleil, bien connue des anciens auteurs puisque les Italiens appelaient déjà la pellagre : « Mal del sole » il y a 200 ans, semble avoir été quelque peu oubliée depuis que l'on considère surtout la pellagre comme une maladie par carence, vrai-

ment identique à la « black tongue » canine expérimentale de Goldberger (G. BICKEL) (119).

Nous verrons plus loin à propos du métabolisme des porphyrines (Ch. VIII; § 2) combien la coexistence d'une porphyrinurie massive éveille immédiatement l'idée d'une photosensibilisation particulière.

Des cas nombreux dans des pays endémiquement sans pellagre, ont toujours été jusqu'alors qualifiés d'« éruptions pellagroïdes ». Les Américains en citent de nombreux exemples, les auteurs allemands et suisses en signalent des cas publiés dans leurs pays respectifs. En France, ces faits ont été remarquablement décrits de longue date (HARDY, GOUGEROT, GAUCHER, PERRIN, BRAULT, NICOLAS, BURNIER, MEYER, HEINE, GATÉ).

Aussi J. L. BESANÇON appuyant la conception de G. BICKEL et se référant en particulier à de nombreuses observations américaines d'éruptions « pellagroïdes » où l'action « foudroyante » de la vitamine nicotinique les fait baptiser pellagre, propose très justement d'abandonner le terme « éruption pellagroïde » tendant à égarer quant à la pathogénie, pour employer le terme « pellagre à forme cutanée ».

c) *Formes mentales.* — Le syndrome mental est fréquent dans la pellagre ; les pellagrologues américains décrivent d'ailleurs cette maladie par une triade de symptômes cutanés, digestifs et mentaux, accompagnée d'une diminution de force et de poids.

Nous avons même rappé leur gravité dans la pel-

lagre invétérée ; les pellagres peuplent les asiles de certains États des U. S. A. Toutefois au cours des avitaminoses nicotiniques, les altérations psychiques prennent des degrés variables, mais dont le fond mental commun est constitué par la psychasthénie et une certaine tendance à la confusion mentale et à la désorientation. Les malades se plaignent d'une sensation de « tête-vide », ils souffrent d'un manque de mémoire.

C'est ainsi que NORGAARD et TOBIASSEN (120) décrivent l'état mental d'un de leurs malades présentant une pellagre endogène, en insistant sur la dépression mentale et un certain degré de délire de persécution. « ... mostly depressed, suspicious and distrustful, now and then with persecutorial notions. »

Dans un cas de pellagre typique, RACHMILEWITZ et GLUECK (121) nous citent « ... un malade indolent et désorienté..., il urine sur le plancher des salles... »

A propos d'un cas très sévère de pellagre, SMITH, RUFFIN et SMITH décrivent l'état mental du malade sous l'aspect d'une démence intermittente. L'effet du traitement de base fut d'accentuer cet état « ... il refusait de manger, devenait complètement désorienté et un délire de persécution se développait... » L'effet du traitement nicotinique fut si « dramatique » que la confusion mentale s'améliora dans les 48 premières heures pour aboutir à un état mental normal à partir du 6^e jour du traitement (le malade reçut 60 milligrammes d'acide nicotinique par jour pendant 12 jours, soit par la bouche soit en injections I/M ou

I/V. Les pellagrologues américains SPIES, BEAN et STONE (123) au cours du traitement systématique de 73 pellagres font remarquer que les changements les plus frappants dans les formes à rechutes soumises à l'action de l'acide nicotinique (20 à 500 mgr. par jour) sont : « ... les changements dans la personnalité et dans le caractère et la disparition des symptômes mentaux... ».

Dans différentes observations de porphyries, on rencontre également presque constamment un syndrome mental et il est vraisemblable que nombre d'états dépressifs observés chez les hépato-digestifs sont en rapport avec ces états d'avitaminose nicotinique. ELDAHL raconte l'état mental d'une de ses malades présentant un cas de porphyrie aiguë « ... elle devenait agitée, se plaignait bruyamment, se tourmentait et se tordait, ne dormait pas et se promenait la nuit... pendant les jours suivants elle devint pire, confuse et étourdie, nous obligeant à l'isoler et à la garder étroitement surveillée. Le tout présentait un tableau d'incohérence remarquable. »

R. BOULIN et ses collaborateurs (124) nous font le tableau mental suivant d'un malade présentant une uro-porphyrinurie : « ... malade pusillanime, difficile à soigner, présentant des périodes de dépression. »

Ces malades sont pris tantôt pour des cénestopathes, tantôt pour des intoxiqués. Comme l'alcoolisme est — nous le verrons — très fréquemment en cause, on rattache ces troubles mentaux à l'intoxication éthylique faisant ainsi un diagnostic exact tout

au moins en partie du point de vue étiologique, mais faux du point de vue pathogénique. Dans un tout récent travail, les auteurs américains CLECKLEY, SYDENSTRICKER et GEESLIN (125) étudient 19 malades présentant des symptômes mentaux assez similaires sans qu'aucun corresponde à la conception classique de la démence pellagreuse. L'hébétéitude et même la stupeur profonde était un trait si dominant qu'on soupçonnait une tumeur du lobe frontal chez trois de ces malades, une encéphalite léthargique chez un et un hématome sous-durémérien chronique chez un autre. Fait capital, le syndrome complet de la pellagre était absent et aucun des malades n'avait l'histoire de cette maladie.

La glossite (avec ou sans atrophie papillaire et ulcérations) était présente chez tous les malades sauf deux. Les résultats du traitement indiquent que ces malades présentaient une forme de pellagre évidemment commune mais rarement reconnue, même dans les zones endémiques où les pellagrologues sont alertés quant aux manifestations protéiformes de la maladie.

Il est certain que bien des malades doivent mourir dans ces cas de formes cérébrales pures et l'on peut dire que l'acide nicotinique a sauvé la vie de ces malades. Les auteurs insistent sur le fait que les troubles mentaux peuvent être la première manifestation d'une avitaminose nicotinique. Ils rapportent l'observation de leurs malades, d'âges très variés (24 à 78 ans) présentant la curieuse association « stupeur-

glossite ». Certains d'entre eux étaient dans une hébété-tude voisine du coma. L'effet du traitement nicotinique a été « foudroyant ». Dans un cas le malade est sorti du coma 6 heures après l'administration intra-veineuse de la vitamine.

§ III. — Formes frustes et inapparentes

a) *Chez l'enfant et le nourrisson.* — Les observations faites en particulier aux États-Unis, sur des enfants de plusieurs centaines de familles pellagreuses ont révélé que nombre d'entre eux sont en état d'avitaminose nicotinique.

Les premiers symptômes sont encore plus vagues et plus difficiles à reconnaître que chez l'adulte. On note surtout un syndrome digestif (inappétence, difficulté des digestions, état saburral de la langue et des lèvres, constipation), associé à un syndrome mental. Ce sont des enfants paresseux, incapables de concentrer leur attention ; la taille et le poids sont nettement au-dessous de la normale.

Déjà en 1937, au cours d'une étude systématique portant sur les nombreux pellagres de l'Hôpital Général de Cincinnati, T. D. SPIES, W. B. BEAN et R. E. STONE (126) observent 36 enfants présentant des lésions de glossite et de dermatite caractéristiques de la pellagre et s'expriment ainsi : « L'histoire du régime alimentaire de la famille révèlent que dans beaucoup de cas, le régime de la mère pendant la grossesse était défectueux et que peu de temps après

la naissance l'enfant était soumis au régime artificiel... ne contenant pas toujours les aliments essentiels... souvent l'enfant refusait de prendre en quantité suffisante l'alimentation artificielle pour couvrir ses besoins énergétiques et par la suite montrait une préférence pour un ou deux aliments et refusait les autres. Le régime était constitué presque entièrement en aliments hydrocarbonés. Les œufs et la viande n'étaient pas compris dans le régime ou bien l'étaient en quantités insuffisantes... »

Chez de tels enfants alimentés dans ces conditions défectueuses et présentant la triade symptomatique troubles digestifs, psychiques et de l'état général, l'acide nicotinique (100 à 200 mgr. p. j.) ou son amide firent merveille ; en quelques jours ces enfants montrèrent une augmentation de leur sensation de bien-être et une disparition des symptômes. De plus, 40 enfants sans signes évidents de pellagre, donnèrent la même réponse après le traitement vitaminique.

Dans un tout récent article, T. D. SPIES, W. BEAN et W. F. ASHE (127) s'expriment dans des termes analogues : « ... Les enfants... perdent du poids depuis quelques années et ne grandissent pas normalement. Leurs progrès à l'école sont lents et leurs capacités à concentrer leur attention est notoire. Leur appétit est diminué, ils présentent des indigestions avec vomissements, sensations de brûlures de la langue et des lèvres. Ils sont constipés... boudeurs et pleurent facilement. » Les auteurs aboutissent aux mêmes conclusions d'habitudes alimentaires néfastes tant chez la

mère pendant la grossesse qu'après la naissance, où bien souvent un sevrage très précoce intervenait, ou encore une alimentation artificielle mal équilibrée. Il a suffi là aussi d'administrer la vitamine nicotinique pour voir rapidement disparaître tous ces troubles.

Enfin tout récemment SPIES, WALKER et WOODS nous rapportent des observations portant sur 194 enfants carencés de familles de pellagres. Ils relatent qu'à l'interrogatoire des parents, on s'aperçoit que les enfants suivent depuis longtemps un régime déséquilibré, presque entièrement composé de farineux ; « même le *chien* de la maison présente souvent une langue noire ».

Comme SPIES, BEAN, STONE et ASHE, ils observent les mêmes troubles de l'état général, en insistant particulièrement sur une diarrhée printanière ou estivale qui domine parfois la scène clinique. Ils rapportent entre autres l'histoire d'un nourrisson de 11 mois, présentant une diarrhée sévère qui avait résisté aux traitements les plus variés (pommes crues, pectines, sulfamides, élixir parégorique, vitamine B₁ cristallisée, lait acidifié). En 24 heures, la diarrhée disparut sous l'influence de 12 centigrammes d'acide nicotinique.

Pour ces mêmes auteurs la posologie de l'acide nicotinique est chez l'enfant de 5 à 30 centigrammes par jour. On la donnera par centigramme, chaque heure, si l'enfant a moins de 6 ans. Aux enfants plus âgés on donnera deux centigrammes à chaque prise.

b) *Chez l'adulte.* — STANNUS (128) dès 1936, décrit une « Pellagra *fruste* » par l'ensemble des principaux signes suivants : fatigue, hypochondrie, stomatite « pellagroïde », alternatives de diarrhée et de constipation.

Les auteurs américains insistent beaucoup sur la stomatite, la pyorrhée alvéolo-dentaire, différentes affections à fuso-spirilles et la fatigue mentale avec confusion et désorientation.

Après avoir constaté que l'acide nicotinique est efficace dans le traitement de la pellagre et dans la prévention des rechutes dans les conditions d'hospitalisation, SPIES, BEAN et STONE (128) observent 199 pellagreaux adultes, laissés à domicile, sans changement de leur entourage et de leur activité ; ces malades ayant l'habitude de faire une ou deux rechutes par an. « ... En moins d'un à trois jours après traitement par l'acide nicotinique presque tous les malades déclarèrent que... leurs vertiges, leur dépression, leurs sensations de brûlures, leur confusion, et leur fatigue mentale avaient disparu. Trente de ces malades qui avaient souffert de constipation chronique déclaraient que leur intestin était revenu à la normale depuis qu'ils avaient pris de l'acide nicotinique. Un malade dont la pellagre avait été compliquée de colite muqueuse avait des selles normales pour la première fois depuis 3 ans... »

Les auteurs remarquent également que l'action du traitement s'atténue après quelques semaines, mais qu'il suffit alors d'augmenter la posologie pour obser-

ver à nouveau une amélioration dans la sensation de bien-être et d'énergie augmentés.

c) *Formes inapparentes.* — Mais il est des formes inapparentes d'avitaminose nicotinique car il est difficile d'appeler formes frustes celles où l'on met tout au plus en relief un peu de fatigue, d'anorexie, des troubles dyspeptiques vagues, de constipation ou de diarrhée cryptogénétiques, quelques aphtes récidivants, une pyorrhée alvéolo-dentaire, un certain degré de psychasthénie.

Il est certain que grâce au dosage de la nicotinamide dans le sang, on peut déceler la fréquence de ces formes frustes, voire inapparentes. Un exemple remarquable nous est fourni par les travaux récents de DIGONNET, LWOFF, QUERIDO et GARNIER (129) sur la nicotinamidémie des femmes gravides. Les auteurs mettent en valeur le parallélisme entre l'hyponicotinamidémie et la fatigue. Ils résument leurs observations dans un tableau très intéressant à consulter. Outre la fatigue constante dans ces cas de nicotinamidémie basse, ils observent que dans deux cas particuliers (où le taux de la nicotinamide était de 0,37 et 0,57 milligr. pour cent) la constipation était très marquée. Dans un cas d'hyponicotinamidémie à 0,40 mgr. %, une pigmentation importante de la face et des bras apparut 1 mois avant le dosage. Dans les cas de nicotinamidémie normale (0,71 à 0,81 mgr. %) la grossesse fut très bien supportée.

§ IV. — Formes étiologiques

A) *Les pellagres endogènes. Le problème d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac.*

Dès les premières observations de l'action anti-pellagreuse de l'acide nicotinique, on s'est demandé s'il n'y avait pas lieu de considérer deux facteurs pour la pellagre (SYDENSTRICKER, THOMAS, STANNUS): une vitamine ou facteur extrinsèque et une hormone ou facteur intrinsèque, analogue mais non identique au principe de CASTLE de l'anémie pernicieuse, que le suc gastrique des pellagreux contiendrait en quantité appréciable (SPIES et PAYNE, SALAH). Le foie contiendrait alors l'hormone définitive, résultante de la somme des deux facteurs. On expliquerait alors la pellagre endémique par le manque de facteur extrinsèque et les cas fortuits et endogènes (pellagre des aliénés, pellagre gastro-prive, etc...) par le manque de facteur intrinsèque.

La gastrite pellagreuse a été signalée depuis longtemps (LOMBROSO). BABÈS y avait constaté l'achylie, la présence de microbes dans les voies digestives supérieures ; il avait même signalé la précocité de cette gastrite qui survient parfois avant l'érythème. Par ailleurs l'association de troubles digestifs, nerveux, d'anémie constitue une triade assez commune à un nombre d'affections, telles que l'anémie pernicieuse, certains syndromes anémiques, la sprue tropicale, la diarrhée chronique avec stéatorrhée, la pellagre.

Dans tous ces cas le syndrome hématologique et nerveux semble avant tout dépendre de la gastrite.

a) *La pellagre gastro-prive expérimentale.* — Le danois PETRI en collaboration avec BOGGELD, SOEBORG, OHLSEN, WANSCHER, NORGAARD et BING (1935-1938) démontrèrent expérimentalement que la résection opératoire de l'estomac chez de très jeunes chiens ou des jeunes porcs provoquait constamment une très grave pellagre à évolution chronique et fatale.

De larges additions de levure au régime donné à des chiens n'amenèrent aucun changement dans l'évolution de la maladie, alors que le suc gastrique humain ou la poudre d'estomac de porc (« ventriculin ») apporte une très rapide et remarquable amélioration tant chez les animaux en expérience que chez les pellagreux (formes endogènes).

Récemment, SVEND PETRI, NORGAARD et BANDIER (130) ont rapporté leurs résultats sur l'effet de l'acide nicotinique sur la pellagre gastro-prive expérimentale. Leur expérimentation porte sur 8 porcs « danish..... » bacon swine ») qui furent gastrectomisés et qu'ils soumirent à la posologie de CHICK dans son traitement de la pellagre par régime carencé chez les porcs : soit 65 à 100 milligrammes d'acide nicotinique par jour ; doses doublées dans les deux dernières semaines ; doses correspondant approximativement à celles employées contre la pellagre ou la langue-noire canine.

D'autre part, 4 porcs également gastrectomisés et soumis à un régime normal (orge broyée, seigle, porridge, lait, légumes, un peu d'huile de foie de morue etc...) leurs servent de témoins.

Très rapidement ils notent dans les deux groupes, une inhibition quasi-totale de la croissance ainsi que les changements cutanéopileux habituels avec un prurit généralisé. Des changements importants dans la formule sanguine : baisse considérable du taux de l'hémoglobine (90 % à 45 % en moyenne), une anémie légère et l'apparition d'une microcytose. Les changements sont même plus accentués chez les animaux traités. Quant aux manifestations caractéristiques intéressant le système nerveux périphérique et central, le tractus intestinal et les éléments du sang, il fallut un intervalle d'un an pour qu'ils fassent leur apparition.

Ainsi, «... dans l'ensemble, l'administration quotidienne d'acide nicotinique, alternativement par la voie buccale et par la voie parentérale durant une période de 6 mois 1/2 n'a produit aucun effet sur le caractère et l'évolution clinique de la pellagre gastro-prive (chez les porcs)... »

Déjà en 1935 MILLER et RHODES (131) appliquèrent chez 15 porcs, le régime de base de GOLDBERGER. Ils observèrent les mêmes signes que PETRI et ses collaborateurs avec en outre : une anémie à macrocytes et à microcytes, des lésions de la muqueuse buccale et de l'hyperplasie de la moelle osseuse.

En 1938, CHICK et ses collaborateurs (132) rap-

portent les mêmes observations ; et là aussi l'acide nicotinique fit rétrocéder tous les troubles (excepté certains symptômes nerveux).

Voici les conclusions de PÉTRI et de ses collaborateurs : «... il semble,... en dépit des variations observées, que l'on peut conclure que les deux pellagres gastro-prive et par nutrition carencée chez le porc, appartiennent au même groupe de conditions morbides d'apparition de la pellagre humaine. » — Mais ils soulignent que l'effet puissant de l'acide nicotinique ne peut se manifester que lorsque l'estomac est intact et ils ajoutent : « So, presence of the stomach appears to be prerequisite to the manifestation of the therapeutic action of nicotinic acid in pellagra. »

Par ailleurs, poursuivant leur expérimentation, les auteurs remarquent que la simple résection pylorique établit également un tel syndrome. Mais la présence d'un peu de muqueuse fundique ou de la région du cardia permet alors l'action « spécifique » de la vitamine nicotinique.

b) *La pellagre endogène humaine par troubles de la fonction anti-pellagreuse de l'estomac.* — La littérature médicale rapporte de rares cas d'anémie pernicieuse après résection gastrique même totale, en dépit des relations indiscutables entre la fonction gastrique et l'anémie pernicieuse (résultats si favorables par les préparations de muqueuse gastrique). Aussi il semble justifié que le facteur intrinsèque

dont la carence provoque cette anémie pernicieuse, (« hoemopoietin » de WILKINSON (133)) puisse être produit ailleurs que dans l'estomac, et probablement dans l'intestin. Par contre, on remarqua que ces interventions stomacales étaient assez fréquemment suivies de symptômes nerveux : symptômes psychiques plus ou moins accentués, symptômes médullaires (assez identiques à ceux qui accompagnent de nombreux cas d'anémie pernicieuse). Au surplus, s'associent souvent des changements cutanés et muqueux ; le syndrome résultant ayant un caractère sub-pellagreu. On a rapporté ces dernières années des cas de pellagres développés après résection gastrique pour cancer (ILLING (134) ; SIMPSON et LÉVY (135)). De même Per HANSEN (136), qui lutta efficacement sur la pellagre ainsi apparue par de grandes doses d'extrait de foie. Aussi attribua-t-il cette action au complexe vitaminique B₂, contenu dans le foie et plus probablement à un facteur anti-pellagreu produit par l'estomac et stocké dans le foie.

MAASSEN (137) a rapporté un cas de pellagre après une gastro-entérostomie. SYDENSTRICKER a traité 6 pellagreu présentant des symptômes de gravité moyenne ou sévère par du suc gastrique pur ou de la viande prédigérée. Il nota une amélioration rapide des signes cutanés et muqueux, ainsi que le rétablissement d'une sécrétion gastrique normale.

Enfin, NØRGAARD et TOBIASSEN (138) nous rapportent deux cas qui appuient les conclusions de l'École de PETRI. L'un, après une gastro-entérostom-

mie pour ulcère gastrique, remontant à 8 ans ; l'autre au cours d'une anémie pernicieuse. Dans les deux cas on rencontre les signes cardinaux de la pellagre : syndrome cutané, perturbations de l'état mental et nerveux, troubles gastro-intestinaux.

Les manifestations cutanées se caractérisent dans les deux cas par un érythème avec une poussée de vésicules sur la face dorsale des mains et des doigts, présentant l'allure d'une éruption saisonnière. On remarque que les symptômes concernant le système nerveux central (mentaux et médullaires) sont plus accusés chez la 2^e malade ; il n'y a pas lieu de s'étonner si on veut bien considérer la fréquence de tels symptômes dans les syndromes anémiques. Toutefois la première malade, neurasthénique et hypochondriaque, présente quelques signes vésicaux d'origine incontestablement médullaire. On note également des troubles paresthésiques dans les deux cas.

Les troubles gastro-intestinaux surtout sont remarquables. La malade N^o 1 souffrait d'un syndrome ulcéreux longtemps avant la gastro-entérostomie et se plaignait de symptômes dyspeptiques persistants plusieurs années après l'intervention. Fait curieux, en même temps que s'établissaient les symptômes cutanés pellagreux et les symptômes nerveux, les troubles dyspeptiques subjectifs disparurent, alors que la valeur fonctionnelle de l'estomac déclinait graduellement (surtout l'acidité qui devint presque nulle : test d'EWALD, etc...).

Dans le cas N° 2 on note également une achylie gastrique avec inacidité presque totale.

Enfin une signification particulière de l'insuffisance gastrique est révélée par l'action du traitement dans le cas N° 2. Si les extraits de foie agirent sur l'anémie, ils n'eurent aucune action sur le syndrome cutané-nerveux. Fait capital, une préparation gastrique commerciale (« pylorin ») fit rétrocéder les signes cutanés et nerveux, qui s'aggravèrent à nouveau quand on remplaça une telle médication par des extraits hépatiques.

Aussi, les auteurs danois insistant sur l'altération de la fonction gastrique disent : « ...we find impairment of the stomach function as a conspicuous feature. »

Bien que le nombre de toutes ces observations soit encore assez restreint et la durée des observations relativement courte, on ne peut donc nier l'importance de la valeur fonctionnelle de l'estomac, comme liée intimement à l'apparition du syndrome complexe cutané-nerveux et digestif des avitaminoses nicotiniques endogènes.

B) *Les avitaminoses nicotiniques par carences alimentaires.*

Si l'on veut bien considérer la place de la vitamine nicotinique dans l'alimentation (Ch. VI), sa présence quasi-unique dans la viande et la levure, on concevra que la carence en nicotinamide relève souvent d'une insuffisance d'apport.

a) *Les carences alimentaires.* — Nous avons vu antérieurement le rôle important du maïs dans l'étiologie de la pellagre. Pour GOLDBERGER, la pellagre apparaîtrait tout aussi bien à la suite d'un régime dépourvu de maïs, pourvu qu'il le soit également en vitamine.

Toutefois nous devons remarquer que les régimes pellagrogènes des auteurs américains contiennent beaucoup de maïs. Ainsi, dans le régime pellagrogène expérimental de WHEELER, le pourcentage des calories tirées du maïs atteint 54 % ; celui des protéines maïdiques 66 % des protéines totales. Aussi s'est-on demandé si c'est le maïs ou la déficience en facteur P-P qui participe d'une façon la plus active à la genèse de la pellagre.

Récemment, CHICK et AYKROYD adoptent une théorie mixte qui admet à la fois les toxines et l'avitaminose. MELLAMBY admet l'existence de toxamines, substances n'exerçant leur effet pathogène qu'en l'absence de vitamine spécifique. Les auteurs anglais posent donc la question d'une toxine pellagrogène contenue dans le maïs et qui rendrait nécessaire la présence ou même l'augmentation en vitamine P-P ; on s'expliquerait alors pourquoi les sujets qui consomment du maïs, mais lui associent des protectifs (lait, viande, certains légumes comme la tomate, les épinards) ne font pas de pellagre.

D'autres aliments, tel que le sucre de canne contiendraient cette toxamine. Les expériences de LEADER ont en effet montré l'action prédisposante de ce

sucres pour la dermatite du rat. Des cas de pellagre ont été signalés chez des consommateurs de mélasse de sucre de canne (BLOSSER).

M^{me} RANDOIN, SIMONNET et LECOQ ont souligné l'importance des régimes déséquilibrés dans la genèse de nombreux syndromes cliniques.

Ch. RICHET (139) insiste sur l'importance des régimes qualitativement insuffisants. « Ce n'est pas le meilleur médecin qui met au régime le plus sévère », dit-il ; et il nous cite l'histoire d'une femme de 62 ans hypertendue et légèrement hyperthyroïdienne, qui fut mise au régime sans viande 15 ans auparavant. Elle présentait lors de son admission un syndrome « pellagroïde » des membres inférieurs. Sous l'influence du régime carné (associé à la thyroxine), la pellagre « s'atténua en quelques semaines ». L'auteur remarque d'ailleurs : « sans que la coloration brunâtre disparut complètement. » Sans doute, eut-il été intéressant d'observer les effets d'une cure nicotinique sur cette pigmentation.

Les américains FRANCE, BATES, BARKER et MATTHEWS (140) nous rapportent l'observation d'une femme de 64 ans qui présentait un syndrome pellagreux caractérisé par une perte de poids, faiblesse générale avec psychasthénie, ulcérations linguales et un syndrome cutané fait d'aires pigmentées, écailleuses, et parfois ulcérées. Cette malade qui naquit et habita constamment une région sans pellagre endémique, a une histoire clinique surtout intéressante en ce qui concerne un régime alimentaire très désé-

quilibrium. L'alcoolisme étant écarté, «...la malade avoua toutefois que son régime pendant les 2 années précédentes fut dépourvu presque entièrement de légumes, fruits et viandes fraîches. Approximativement son menu consistait en pain, beurre, conserves tel que jambon en boîte, « syrup », et graisses. » La malade soumise à un régime de base déficient en vitamines du groupe B, reçut d'abord 0 gr. 1 d'acide nicotinique par la bouche chaque jour pendant 12 jours et ensuite 0,1 gr. $\times$ 3 fois par jour les 12 jours suivants. L'effet du traitement, en particulier sur le syndrome cutanéomuqueux fut « impressionnant ».

b) *L'influence de l'alcool comme diéto-toxique.* — MOURIQUAND envisage l'influence d'un diéto-toxique dû à certains aliments; il insiste en particulier sur l'alcool. Les pellagrologues américains insistent d'ailleurs sur la nécessité d'interdire sévèrement l'alcool au cours de toute thérapeutique anti-pellagreuse. Dans un récent article, SPIES, BEAN et STONE (140) rapportent que sur 73 de leurs malades présentant une pellagre endémique, celle-ci s'était développée chez 11 d'entre eux du fait de l'alcoolisme chronique.

Dans la région de Baltimore (Maryland), qui n'appartient pas aux territoires de pellagre endémique, FRANCE, BATES, BARKER et MATTHEWS (141) nous citent le cas d'une « pellagre moyennement sévère apparue chez une femme de 47 ans, syphilitique et alcoolique invétérée, s'il faut en croire ces termes évo-

cateurs : « this patient had visited the accident room on numerous occasions with various manifestations of acute and chronic alcoholism... »

Il semble bien que dans les régions où la pellagre n'est pas endémique, l'alcoolisme en constitue l'une des conditions favorisant les plus fréquentes. Dans les rares cas de cette maladie observés en Suisse (JADASSOHN, de MORSIER, STAROBINSKI), ceux-ci évoluèrent tous chez des éthyliques bien caractérisés.

Dans ces cas la maladie évolue de façon insidieuse, avec des successions d'aggravations printanières et de rémissions automnales. La maladie est là aussi caractérisée par une triade de signes cutanés, digestifs et mentaux, avec asthénie et amaigrissement.

Les signes cutanés prennent volontiers l'allure d'un érythème saisonnier parfois accompagné de lésions plus profondes (phlyctènes, croûtes) quand une exposition solaire habituellement minime intervient. Ils évoluent vers une dermite récidivante exclusivement localisée aux mains et avant-bras, parfois aux jambes.

Les troubles digestifs se résument en une glossite ou une gingivite avec des alternatives de diarrhée et de constipation.

L'état mental en dehors des troubles éthyliques caractéristiques se résume souvent en une forte asthénie estivale avec psychasthénie. Récemment G. BICKEL (142), au cours d'un cas de pellagre typique, insiste beaucoup sur le déterminant alcool : « M. W. H., âgé de 43 ans, a habité pendant 24 ans les colonies... ; il y a pris d'autre part des habitudes d'éthy-

lisme invétéré, buvant en moyenne un demi-litre de whisky par jour, ceci depuis dix ans... »

En France, M. VILLARET et son École (143) ont soutenu fortement dans leurs recherches sur l'alcoolisme chronique, combien celui-ci paraît générateur de déséquilibres alimentaires multiples, et ils rapportent dernièrement l'observation d'un syndrome pellagreuX typique (144) chez un malade dont « ... la fiébrilité, la trémulation, les cauchemars, les pituites témoignent indiscutablement de son alcoolisme chronique... »

Nous verrons d'ailleurs ultérieurement la fréquence des troubles polynévritiques chez de tels pellagreuX, car la carence en vitamine B₁ y est très précoce.

Dans d'autres cas, l'avitaminose est révélée à l'occasion d'un épisode plus aigu : la crise de delirium tremens. MAINZER et KRAUSE (145) nous rapportent récemment le cas d'un éthylique, gros buveur de whisky, présentant une nouvelle attaque de delirium associée à des manifestations gastro-intestinales sévères et à une stomatite aiguë. L'attaque rétrocéda dans les 12 heures sous l'action de 60 centigrammes d'acide nicotinique. Auparavant, l'auteur avait donné de grosses doses de vitamines B₁ sans résultat.

La prompte réponse clinique aux effets d'un tel traitement, fait penser que le manque de vitamine nicotinique est un facteur important dans le développement de la crise de delirium.

c) *La glossite et la stomatite post-opératoires.* — Les

auteurs américains ont vite rattaché le syndrome de glossite et de stomatite post-opératoires à un état sub-pellagreu.

Celui-ci se caractérise surtout par une langue rouge au centre, douloureuse, présentant des ulcérations superficielles et un exsudat purulent jaunâtre le long des bords ; syndrome accompagné d'asthénie et d'anorexie accentuées.

Récemment, FRANCE et ses collaborateurs (146) nous rapportent deux cas apparus environ une semaine après l'intervention. Dans le premier, il s'agit d'une femme de 25 ans, opérée de pyonéphrose avec pyélite importante. Le second concerne un homme de 61 ans opéré de gastro-entérostomie et présentant par ailleurs une tuberculose pulmonaire évolutive.

Ces malades vomissaient si fréquemment avant et après l'intervention, que pendant plusieurs semaines, leur alimentation consista pour une part importante dans les injections intra-veineuses de sérum glucosé. En dépit de l'infection, après des injections I/M d'acide nicotinique à raison de 60 milligrammes par jour, la glossite disparut totalement, l'appétit augmenta, et l'état général s'améliora considérablement dans les deux cas.

Aussi les auteurs suggèrent-ils l'emploi de la vitamine nicotinique dans les cas de vomissements incoercibles et d'anorexie, ainsi que dans certains états post-opératoires (par ex. après intervention sur l'estomac), où pendant une période assez grande, la prise des aliments par la bouche doit être très réduite.

§ V. — Les avitaminoses nicotiniques associées

Les faits que nous allons rapporter donnent raison aux cliniciens, comme MOURIQUAND qui écrit : « Nous avons personnellement soutenu que la pellagre est le type de la maladie par carences multiples avec déséquilibre alimentaire qui permet l'action dystrophique de certaines substances dont la toxicité est liée au déséquilibre alimentaire. »

a) *Avitaminoses du groupe B associées.* — Ainsi dans la pellagre on s'est rapidement aperçu que les dérivés nicotiniques, malgré leur action étonnante sur la plupart des troubles graves, n'avaient aucun effet sur la névrite périphérique et ARING et SPIES (146) ont montré que l'acide nicotinique ne guérit pas la douleur ni la faiblesse produites par la névrite périphérique de la pellagre, tandis que ces symptômes peuvent être rapidement guéris par le chlorure de thiamine (vitamine B₁). Inversement, ces chercheurs ont montré que les lésions cutanéomuqueuses de la pellagre, qui sont guéries par l'acide nicotinique ne sont pas affectées spécifiquement par la thiamine.

On sait combien le rôle du foie est considérable dans le métabolisme des vitamines ; SCHATTUCK, MINOT, STRAUSS, COWGILL et JOLIFFE, mirent les premiers en lumière le rôle de la vitamine B₁ dans la pathogénie des polynévrites alcooliques. Toutefois ils en font une carence d'apport.

Tout différemment, M. VILLARET et son École en font surtout une carence d'utilisation de la vitamine B₁. Aussi, dans un récent article (147), ces auteurs nous donnent l'observation d'un pellagreu alcoolique qui présente une polynévrite localisée aux membres inférieurs (force musculaire diminuée, marche difficile ; réflexes rotuliens très faibles, achilléens abolis, etc...), et aussi au nerf optique (amblyopie avec scotome central pour le vert ; l'examen du fond d'œil montre des papilles blanchâtres et décolorées, etc...). Et, si les troubles pellagreu rétrocedèrent à de larges doses de levure de bière (riche en facteur P-P) les troubles névritiques nécessiterent des injections de vitamine B₁.

Plus récemment, J. L. BESANÇON, LWOFF et autres (1), observèrent un cas de polynévrite alcoolique banale, mais où la nicotinamidémie était tombée à 0,49 mgr. %. 10 jours de traitement par l'amide nicotinique ont fait remonter la nicotinamidémie.

Fait intéressant, SPIES, BEAN et STONE (149) notèrent que nombre de pellagreu soumis au traitement nicotinique, présentaient une déficience en vitamine B₁ développée pendant que le malade prenait de grandes quantités d'acide nicotinique.

On a vu que le complexe B₂ est constitué de vitamine B₂ (riboflavine ou lactoflavine), de vitamine B₆ (préventive du « rat dermatitis ») et d'amide nicotinique. Les avitaminoses B₂ ou B₆ chez l'homme ne

(1) Cités par J. L. BESANÇON (148).

semblent pas avoir la même autonomie clinique que l'avitaminose nicotinique ; toutefois l'École de Cincinnati a révélé cette carence en vitamine B₂ et B₆ chez des pellagreaux.

C'est ainsi que VILTER, VILTER et SPIES (150) estiment que la riboflavine entre dans le métabolisme de l'acide nicotinique ou de substances à action similaire, soit à titre d'agent thérapeutique complémentaire, formant conjugué avec le précédent, soit comme constituant essentiel du régime en lui-même. Chez 4 pellagreaux endémiques soumis à un traitement prolongé à base d'acide nicotinique (400 mgr. p. j.) et de vitamine B₁ (10 mgr.), ils remarquèrent une grande amélioration, suivie au bout de 2 mois d'une perte de l'appétit et du poids, en même temps qu'apparaissait une dermatose légère, malgré le traitement. Ils administrèrent alors 50 milligrammes de riboflavine à chaque patient pendant 2 jours. Dans les 48 heures chaque malade accusait une augmentation du bien-être, une atténuation des lésions cutanées (la dermatite de ces 4 malades n'était pas passée par le stade d'érythème et apparaissait en général beaucoup plus chronique que la dermatite pellagreuse caractéristique).

Les auteurs concluent en l'intérêt de l'administration de riboflavine chez les pellagreaux en rechute ; par ailleurs, les différentes carences en vitamines hydrosolubles du groupe B semblent tellement intriquées que les auteurs se demandent si elles ne pour-

raient pas être comprises dans le même système biochimique général ?

b) *Avitaminose C associée.* — Parfois les signes de scorbut priment ; et J. L. BESANÇON et ses collaborateurs (148) en ont observé deux cas typiques avec pétéchies péripilaires des membres inférieurs, gingivorragies, hémorragies sous-cutanées et intra-musculaires. Chez ces malades disent-ils « il n'y avait pas trace d'acide ascorbique dans les urines, et par ailleurs, la nicotinamidémie était tombée à 0,47 mgr % chez l'un et à 0,64 mgr. % chez l'autre » ; taux bien inférieurs à la normale.

c) *Avitaminoses A et D associées.* — De telles avitaminoses associées doivent être moins fréquentes. En effet, remarquons avec J. NITZULESCU (151) que du point de vue diététique, les aliments pellagrogènes tels que le maïs fournissent une quantité appréciable de provitamine A ou carotène β . « Et c'est sans doute la raison pour laquelle l'héméralopie ne figure pas en Roumanie parmi les complications de la pellagre ».

Quant à la vitamine D, on la rencontre sans doute en très petite quantité dans un régime carencé en vitamine nicotinique ; toutefois, tout au moins pour les pellagres exogènes « la vie des champs et l'irradiation directe paraissent corriger cette déficience et combattre efficacement l'action décalcifiante du maïs (NITZESCU et POPOVICU) ».

CHAPITRE VIII

LA VITAMINE NICOTINIQUE ET LE MÉTABOLISME DES PORPHYRINES

§ I. — Les porphyrines

a) *Introduction.* — Nous consacrerons un chapitre particulier au métabolisme des porphyrines et à l'action des dérivés nicotiniques sur celui-ci.

Il semble que la porphyrie (coproporphyririe, uroporphyririe) ait été jusqu'alors assez rarement diagnostiquée, si on veut bien considérer sa fréquence relativement grande. L'une des raisons en est probablement qu'elle a été simplement entrevue et que — tout au moins en Europe — peu de laboratoires médicaux sont équipés pour un diagnostic de certitude. D'autre part quand un clinicien se trouve devant une urine suspecte, il lui est très difficile d'employer les méthodes d'analyse, dans le temps relativement restreint dont il dispose.

b) *Constitution chimique.* — 1^o ÉTHIOPORPHYRINE.
— Les porphyrines sont constituées par quatre anneaux pyrrolliques mutuellement liés par 4 groupes (— C.H =).

Si l'on place un groupe méthyle (CH₃) et un groupe éthyle (C₂H₅) à chaque angle libre du noyau pyrrollique, on obtient l'éthioporphyrine ou porphyrine fondamentale de laquelle dérivent les autres porphyrines.

2^o COPROPORPHYRINES. — Si maintenant on introduit un groupe carboxyle dans chaque groupe éthyle on obtient (—CH₂—CH₂—COOH) à la place de chacun de ces groupes ; c'est la coproporphyrine (C₃₆H₃₈N₄O₈). Comme l'éthioporphyrine, elle possède 4 isomères dont on ne connaît que 2 dans la nature, les 2 autres étant des produits de laboratoire.

La coproporphyrine est soluble dans l'éther, l'acide acétique anhydre, l'HCl, et la soude ; mais insoluble dans le chloroforme. Son ester méthylique bout à 165°C.

3^o UROPORPHYRINES. — Ici, on a introduit 8 groupes carboxyles au lieu de 4 ce qui donne (—CH₂—CH(COOH)₂) à la place de chaque groupe éthyle. Ici encore on a quatre isomères ; mais deux seulement ont une importance biologique.

L'uroporphyrine (C₄₀ H₃₈ N₄ O₁₆) est insoluble dans l'acide acétique anhydre, l'éther acétique et le chloroforme. Mais elle est soluble dans l'HCl fort et la soude. Son ester méthylique bout à 295° C.

Par décarboxylation, on passe de l'uroporphyrine à

la coproporphyrine. Enfin signalons 2 autres porphyrines d'importance biologiques : protoporphyrine ($C_{34}H_{34}N_4O_4$) et la deutéroporphyrine ($C_{30}H_{30}N_4O_4$).

c) *Dosage qualitatif chimique.* — Les urines contenant de la porphyrine peuvent facilement apparaître normales. Toutefois elles deviennent sombres quand on les laisse reposer. Cette réaction est encore plus nette, si après acidification acétique forte on les fait bouillir ; elle permet d'attirer l'attention sur la teneur possible en porphyrines.

Mentionnons une des méthodes d'orientation qui peuvent rendre service en clinique. D'après WALDENSTRÖM le pigment « chromogène » accompagnerait toujours les cas de porphyrie aiguë. Au contraire, dans les porphyries toxiques, on ne le trouve pas et la méthode devient donc inapplicable.

Réaction uro-chlorhydrique de WALDENSTRÖM :

Elle révèle la présence de chromogène. A 1 centimètre cube d'urine bouillie, préalablement rendue fortement acide, on ajoute 2 centimètres cubes d'HCl concentré, on obtient une coloration rouge bleuâtre. Par l'addition d'une goutte de H_2O_2 , la coloration devient jaune, puis vert tendre et finalement disparaît.

WALDENSTRÖM donne ce test comme pratiquement infaillible. Toutefois la porphyrine est présente dans des quantités tellement minimales qu'il semble aisé de manquer parfois la réaction.

d) *Dosage spectrométrique.* — Le pigment caractéristique des porphyrines, soumis en chambre noire aux rayons U. V. émis par une lampe à vapeurs de mercure en quartz, et filtrés par un verre au nickel (écran de Wood) donne une fluorescence pourpre. Par ailleurs, le spectre d'absorption de la coproporphyrine en solution chlorhydrique forte est si caractéristique qu'il peut être déterminé au spectroscope.

On trouve les trois bandes d'absorption caractéristiques de la coproporphyrine : deux étroites à 5.700-5.900 Å et une plus large aux environs de 5.500 Å. Ces nombres varient un peu avec les différents auteurs (152) ; (153).

Comme tout dosage spectrométrique, celui-ci se réalise, par l'établissement d'une même intensité lumineuse pour le spectre de la solution étudiée et pour un spectre de référence. Le taux en porphyrine de l'échantillon étudié est donné par le nombre lu sur le tambour de l'appareil ; nombre rapportable à une courbe préalablement étudiée.

Différents procédés concernant la détermination de l'existence des porphyrines, peuvent être trouvés dans les articles de DROBINER (J. of Biol. Chem. 1935) et de WALDENSTRÖM (Acta Medica Scandinava, 1937).

De nombreux chercheurs ont fait des analyses quantitatives et qualitatives de porphyrines dans l'urine ; dans presque toutes il s'agissait de coproporphyrine. Ceci peut paraître un peu étrange si l'on considère

que c'est surtout l'uroporphyrine qui est éliminée comme l'indiquent de nombreuses analyses. Toutefois, l'analyse quantitative de la coproporphyrine est plus aisée. Et, comme il fut observé que l'élimination de ces deux substances est à peu près égale, le clinicien par l'analyse quantitative de la coproporphyrine, peut apprécier l'élimination des porphyrines et étudier ainsi l'évolution de l'affection causale.

§ II. — Physio-pathologie des porphyries

Expérimentalement le chien soumis à un régime carencé en vitamine nicotinique présente une porphyrinurie accusée.

Cette porphyrinurie a été également observée presque constamment dans la pellagre humaine (SPIES, SASAKI et GROSS) (154) ; un tel trouble semblant traduire un aspect particulier de l'insuffisance hépatique.

Du point de vue expérimental, déjà en 1903 P. I. SUÑER a montré que la pulpe hépatique est capable de détruire la porphyrine qu'on lui injecte. Un chien normal détruit la porphyrine, alors qu'un animal intoxiqué par le phosphore la rejette intacte. Chez l'homme dans les cas de porphyrie chronique les lésions du foie sont fréquentes. La coproporphyrinurie est commune à différentes affections hépa-

tiques ; dans le cancer du foie (Van den Berg), l'ictère catarrhal, la cirrhose hépatique (SPIES et BEAN).

Dans la maladie des rayons X, différents auteurs américains (T. D. SPIES et son École ; V. P. SYDENSTRICKER et W. P. SPIES) ont observé également l'influence du traitement nicotinique sur la porphyrinurie qui y est souvent anormalement élevée.

SPIES et BEAN, rapportent également la disparition de la porphyrinurie au cours du traitement vitaminique dans l'intoxication barbiturique et saturnine, au cours de l'anémie pernicieuse, des cirrhoses hépatiques, etc...

Une diminution particulièrement remarquable de la porphyrinurie, est celle qui accompagne la sulfamidothérapie prolongée, quand on associe la vitamine nicotinique au traitement (MAC GINTY et ses collaborateurs) (155).

En France également, différents auteurs notent l'action de la nicotinamide dans les porphyrinuries. R. BOULIN, J. L. BESANÇON et leurs collaborateurs (156) rapportent récemment l'observation d'un homme de 44 ans présentant l'association d'une cirrhose anascitique d'origine alcoolique, avec urobilinurie et troubles de l'épreuve de la galactosurie provoquée, d'une mélanodermie localisée, d'un syndrome cérébelleux droit, de spasme colique et de lithiase vésiculaire. L'examen chimique des urines, mit en évidence le pigment caractéristique des porphyrines ; le dosage spectroscopique montre qu'il s'agit de coproporphyrine. Le dosage au photomètre

d'après la méthode de FINK et HOERBURGER révèle 0, 549 mgr. de coproporphyrine par litre d'urine. Les auteurs éliminant les formes aiguës de GUNTHER et la forme chronique congénitale, classent ce cas dans les porphyrinuries acquises.

Notant la coïncidence de cirrhose, de porphyrinurie et de galactosurie ils invoquent l'insuffisance hépatique comme cause déterminante. Ils notent également la pigmentation cutanée, ayant débuté comme c'est le cas dans les pigmentations porphyrinuriques par un érythème attribué à un coup de soleil, ce qui rappelle les observations de CARNOT et TERRIS et celles d'URBACH.

Au surplus, rapprochant cette pigmentation du type de la cirrhose (à gros foie sans syndrome d'hypertension portale), les auteurs se demandent très justement si certains cas de cirrhose bronzée ne sont pas en réalité des cirrhoses avec porphyrinurie.

Sous l'action d'une dose de 0 gr. 90 de nicotinamide en 24 heures (comprimés et injections I/M.), les urines présentèrent une coloration normale dès le premier jour. Après huit jours de traitement, on ne trouva plus dans les urines que des traces de coproporphyrine, comme souvent à l'état normal. Ils notèrent également une amélioration de l'état général.

Les mêmes auteurs (157) rapportent également une observation d'uroporphyrinurie traitée dans les mêmes conditions. Ils étiquettent le cas de « forme chronique spontanée », donc ne rentrant pas dans

les formes de GUNTHER. Cette uroporphyrinurie est survenue après un ictère passager chez une femme de 56 ans ; le foie paraît normal et il n'y a pas de pigmentation ; par contre ils notent une abondante urobilinurie et par ailleurs un syndrome polynévritique descendant (syndrome de Landry inversé) évoluant ici vers la chronicité. L'administration d'amide nicotinique a diminué de 60 % l'élimination d'uroporphyrine mais a peu influencé la polynévrite.

Dans la littérature scandinave, A. ELDAHL (158) relate l'observation d'un cas de porphyrie aiguë développée chez une malade hospitalisée pour troubles gastro-intestinaux.

L'auteur se demande si cette attaque de porphyrie n'est pas liée à un choc émotif (« psychic insult ») perçu par la malade, ou à un médicament (acide diallylbarbiturique) ? Les symptômes principaux étaient : constipation sévère, coliques intestinales, signes d'encéphalite, psychoses, insomnie, parésie faciale, strabisme, certains signes évoquant la poliomyélite et enfin une déficience hépato-rénale grave. L'évolution vers la guérison dura de nombreux mois ; comme cette observation date de 1935-36, il n'était pas, bien entendu, question de soumettre la malade au traitement nicotinique.

Quant aux lésions cutanées des porphyries, on en connaît l'importance. La quasi-constance de lésions cutanées dans les formes de pellagre à porphyrinurie abondante, évoquent immédiatement l'idée d'une

photosensibilisation, analogue à celle que l'on obtient chez l'animal à la suite d'une injection d'hématoporphyrine.

D'ailleurs depuis la première observation de MASO (1932) les pellagrologues ELLINGER, BECKH et SPIES ont retrouvé la coproporphyrine chez la plupart de leurs malades. Considérant que la pellagre aiguë et l'intoxication par la porphyrine se manifestent par une même triade symptomatique (signes cutanés, abdominaux et nerveux) il y a lieu de se demander si certains symptômes pellagres ne traduiraient pas tout simplement une sensibilisation de l'organisme aux porphyrines en excès. On peut également se demander quelle est la part de l'avitaminose P-P observée chez certains hépatiques et alcooliques. De telles observations ont été faites tant en France (159) qu'à l'étranger (160) comme nous l'avons vu précédemment (Ch. VII ; § IV (B) ; (b).

Enfin nous renvoyons à d'importantes revues générales faites dans cet ordre d'idées, telles que celles d'Erich URBACH au Congrès International de l'Insuffisance Hépatique (Vichy, 1937) et de T. HERNANDO (161).

CHAPITRE IX

LES DÉRIVÉS NICOTINIQUES EN DEHORS DES AVITAMINOSES CLINIQUES

§ I. — Syndromes anémiques. Insuffisance hépatique

Nous avons vu plus haut (Ch. VII ; § IV ; (A) ; (b)) combien certains symptômes pellagreuX semblent intimement liés à l'anémie pernicieuse. Les américains SPIES, (162) et SIMPSON (163) ont rapporté les premiers des cas semblables après gastrectomie. Les travaux expérimentaux de l'École de PETRI (164) ont démontré qu'une telle pellagre endogène ne guérissait que si l'on associait du suc gastrique total à la vitamine nicotinique.

Mais les syndromes d'anémie pernicieuse ne sont pas influencés par une telle thérapeutique (SPIES, COOPER et BLANKENHORN) (165), alors qu'il est possible de guérir de tels cas par une médication composée de suc gastrique de pellagreuX additionné d'un certain facteur extrinsèque (contenant vraisemblablement

blement l'hémopoïétine de WILKINSON) comme le démontrèrent SPIES, PAYNE et BLANKENHORN (166).

Par ailleurs, UNGLEY (167) dans un cas d'anémie macrocytaire accompagnée de diarrhée à type sprue étudie les effets de l'administration *per orale* de l'acide nicotinique sur la formule sanguine ; il y trouve une augmentation des réticulocytes, mais aucune augmentation du nombre des G. R. ou du taux de l'hémoglobine.

Toutefois, J. L. BESANÇON (168) nous rapporte récemment que dans plusieurs cas d'hypoglobulie d'origines diverses (anémie de Biermer ; ictère hémolytique ; anémie cancéreuse) on constate un taux particulièrement bas de la nicotinamidémie.

Nous savons également, qu'expérimentalement chez le rat, P. GYORGI (169) détermine une anémie mortelle par une véritable sidération de la moelle osseuse, qu'il nomme « panmyélophtisie » en donnant une alimentation carencée en vitamine nicotinique ; cette anémie expérimentale guérissant sous l'action de l'acide nicotinique.

RHOADS et MILLER (170) ont observé également des cas expérimentaux d'anémie et d'agranulocytose chez le chien, curables par le traitement nicotinique comme nous l'avons vu antérieurement (Ch. IV ; e)). Nous avons vu (Ch. II ; § III) que la nicotinamide entre comme constituant de la codéhydrogénase (coferment), identifié récemment avec le facteur V de croissance pour les bacilles du groupe influenza (Ch. V, § I (a)).

VILTER, VILTER et SPIES (171) ont établi une méthode d'approximation de la richesse du sang en cette cozymase par l'influence de bouillon de culture au sang à des dilutions variant de $1/1000$ à $1/12000$ sur la croissance de *B. influenzae*.

Ils notèrent, entre autres, que chez deux malades atteints de leucémie lymphoïde (et ayant été soumis tous deux à la roentgenthérapie), le sang ne permettait pas la culture de *B. influenzae* au delà d'une dilution de $1/1000$; au lieu que le sang de 3 cancéreux et d'une malade atteinte de maladie de Hodgkin, accentuait la croissance microbienne bien mieux que la moyenne.

A la suite de l'administration de 500 milligrammes d'acide nicotinique par jour pendant 2 jours, le sang des 2 leucémiques ne permettait toujours pas la culture de *B. infl.* Au contraire, le sang d'un malade présentant une rechute d'anémie pernicieuse, montrait une concentration normale en cozymase comme le prouvait la croissance de *B. infl.* dans des dilutions à $1/8000$.

Aussi, bien que ces faits soient bien obscurs, ils doivent retenir l'attention en ce qui concerne la genèse de certaines maladies du sang.

On a vu également que le foie était le grand réservoir de la nicotinamide, comme beaucoup d'autres vitamines. On sait également que les extraits hépatiques par leur richesse variable en nicotinamide, donnent des résultats très inconstants dans le traitement des avitaminoses nicotiniques ; et, récemment,

N. FIESSINGER (1) et ses collaborateurs ont montré la constance de l'hyponicotinamidémie dans l'ictère grave.

§ II. — Dermatoses

Le syndrome cutanéomuqueux n'est pas moins typique dans les avitaminoses nicotiques (Ch. VII, § II (b)) que dans la pellagre endémique. L'action combinée du soleil et des porphyrines agit bien souvent d'ailleurs comme déterminant. On sait que l'érythème est un signe cutané précoce dans la pellagre. Parfois certains états subpellagreux se manifestent par des lésions à type d'hydroa vacciniformis.

NORGAARD et TOBIASSEN (172) nous rapportent le cas d'une pellagre endogène dont la première manifestation fut un « eczéma solaire » (light-eczema) très prurigineux.

Récemment KUHNAN (173) rapporte l'efficacité du traitement du lupus érythémateux par l'acide nicotinique. GOUGEROT et ses collaborateurs (174) ont rapporté ces dernières années des cas de lupus érythémateux « pellagroïdes » déclenchés par la lumière.

Tout récemment CIVATTE, TZANCK et SIDI (175) donnent l'observation d'une dermite du visage, récidivante, provoquée indéniablement par le soleil, très prurigineuse et présentant les caractères d'un lupus

(1) Cités par J. L. BESANÇON (148).

érythémateux subaigu. Sous l'influence d'injections S/C de vitamine P-P. (0,10 gr. tous les 2 jours), la lésion disparut complètement dès la 4^e piqûre. « A la 10^e piqûre on constate la disparition complète de la porphyrine dans les urines de la nuit, et une quantité minime dans les urines du jour ».

Aussi les auteurs se proposent-ils « de rechercher systématiquement la possibilité de lucite dans les lupus érythémateux, en recherchant la porphyrine systématiquement, et en les soumettant au traitement de la vitamine P-P. »

Des résultats très rapides ont même été constatés dans une affection aussi capricieuse que le lichen plan. C'est ainsi que TZANCK, SIDI et TARDIEU (176) citent les observations de 3 malades, où sous l'action d'une série d'injections de vitamine P-P (0,10 gr. p. j.) les éléments de lichen plan rétrocédèrent d'une façon importante, en même temps que les troubles fonctionnels, le prurit cutané et la sensation de brûlures au niveau des muqueuses.

De même dans certains cas de séborrhée et d'acné de très bons résultats ont été constatés. En particulier, chez certains séborrhéiques acnéiques à peau pigmentée, par ailleurs petits insuffisants hépatiques dont le sébum et les urines présentent sous l'action de la lumière U. V. filtrée par un écran de Wood, la fluorescence pourpre caractéristique des porphyrines.

Récemment, DESEAUX, GOIFFON, PRETET (177) nous en rapportent deux cas chez des jeunes filles. Sous l'action de comprimés dosés à 1 centigramme

d'acide nicotinique + 4 centigrammes d'amide, donnés en nombre progressivement croissant, les éphélides, l'acné et les sécrétions séborrhéiques régressent considérablement en 15 à 20 jours de traitement.

Dans un autre ordre d'idées, la vitamine nicotinique a été essayée dans le traitement du prurit vulvaire cryptogénétique, et plus précisément après élimination de causes évidentes de prurit telles que : pédiculose pubienne, diabète, trichomoniasse, moniliase, gonorrhée et certains états allergiques. C'est ainsi que récemment DABNEY (178) a utilisé l'acide nicotinique dans le traitement de 8 femmes atteintes de « prurit vulvaire idiopathique ».

Quatre d'entre elles ont été améliorées ; deux de celles-ci avaient également du prurit anal qui a été aussi amélioré. L'auteur remarque que celles qui ont été améliorées, souffraient depuis moins longtemps (14 mois) que celles qui n'ont pas été soulagées ; il insiste sur le fait que deux de ces malades avaient une alimentation hydro-carbonée pauvre en protéines animales.

§ III. — Intoxication par agents chimiques.

Maladie des rayons X et du radium

On a remarqué récemment que le traitement nicotinique fait rapidement disparaître la porphyrinurie et différents symptômes de l'intoxication saturnine et barbiturique. Mc. GINTY (179) a administré de l'acide

nicotinique à un certain nombre de malades recevant de grosses doses de sulfanilamide et maintenus au lit à l'hôpital. L'étude de la porphyrinurie a été faite avant et pendant l'administration de sulfanilamide, dont un dosage dans le sang et l'urine fut fait chaque jour. Au 4^e jour du traitement on commença à donner 5 centigrammes $\times$ 3 fois d'acide nicotinique par jour, les résultats furent tout à fait remarquables. Les symptômes désagréables de la sulfamidothérapie s'améliorèrent et la porphyrinurie s'abaisa fortement. Une des modifications les plus frappantes fut la diminution de la dépression mentale si fréquente au cours du traitement sulfamidé.

Par ailleurs, dans 7 cas de maladie des rayons X, SPIES, BEAN et STONE (180) ont utilisé l'acide nicotinique par la bouche, en doses divisées totalisant de 200 à 1.000 milligrammes par jour. Ils notèrent rapidement la cessation des symptômes caractéristiques de nausées, vomissements, d'anorexie et de céphalée. Dans 5 cas sur 7, la quantité de porphyrine des urines, qui était anormalement élevée revint à la normale. V. P. SYDENSTRICKER et J. W. SPIES ont rapporté des résultats identiques.

§ IV. — Sprue. Diarrhée chronique avec stéatorrhée

Une affection qui semble intimement liée à la pellagre est la stéatorrhée idiopathique. HESS et THAYSEN (181), qui étudièrent de près les deux affections, y observèrent de nombreux symptômes communs :

stomatite, diarrhée, achylie, pigmentation, anémie et même ostéoporose. Dès 1932, BENNET, HUNTER et VAUGHAN (182) rapportèrent un cas typique de sprue idiopathique où des symptômes cutanés pellagreuX typiques apparurent.

Cette question fut d'ailleurs remarquablement éclaircie quand on essaya le traitement nicotinique dans de telles affections.

Les premiers en Europe, les danois JENS BING et BENT BROAGER (183) rapportent deux observations très complètes concernant l'action de l'acide nicotinique dans la stéatorrhée idiopathique. Dans les deux cas il s'agit de femmes n'ayant jamais quitté le Danemark ; la première est une femme de 49 ans qui présente les symptômes cardinaux de l'affection : stéatorrhée, gros amaigrissement, météorisme abdominal, stomatite, anémie avec diminution du taux de l'hémoglobine, pigmentation, augmentation du métabolisme basal, hypoglycémie, taux constant du sucre dans le sang après ingestion de glucose (« flat blood-sugar curve »), hypocalcémie et ostéoporose.

L'acide nicotinique fut d'abord administré par voie I/V à la dose de 30 milligrammes $\times$ 2, puis 40 milligrammes $\times$ 2 par jour. Le 10^e jour du traitement, les auteurs donnèrent 100 milligrammes $\times$ 5 par jour (soit les mêmes doses que pour la pellagre). Après 47 jours, le traitement fut interrompu pendant 14 jours, et repris ensuite à raison de 100 milligrammes $\times$ 5 par jour *per os* et 40 milligrammes $\times$ 2 en injection I/V pour les trois premiers jours.

Remarquons que la malade qui reçut un tel traitement fut soumise également à un régime à base de pain de seigle « bluté » à la place de pain de seigle « total » pendant tout le traitement.

Les auteurs concluent que : « l'acide nicotinique n'a eu aucune action marquée sur l'hypotension, la pigmentation ou la courbe de tolérance de la glycémie à l'ingestion de glucose. » Par contre, un effet bien différent « fut observé... sur la diarrhée » ; et dès le second jour du traitement, les selles prirent une consistance normale.

La seconde observation concerne une femme de 28 ans qui présente à peu près les mêmes symptômes avec une ostéoporose accusée (elle avait déjà été hospitalisée pour une fracture spontanée). Elle reçut 500 milligrammes d'acide nicotinique par jour par la voie buccale. Il s'en suivit un changement considérable dans le contenu aqueux et dans le poids des feces. Toutefois malgré l'influence du traitement l'évolution se fit vers la mort.

La conclusion des auteurs est la suivante : « Dans deux cas de stéatorrhée idiopathique, il fut possible d'observer une action remarquable sur la teneur en eau des feces, et aussi sur la quantité et la consistance de celles-ci sous l'influence du traitement par l'acide nicotinique... il est probable que l'effet thérapeutique de l'acide nicotinique ramène à la normale le processus pathologique présidant à une réduction de l'absorption aqueuse de l'intestin... Aucune augmentation de l'absorption de l'extrait sec, des lipides ou

des protides ne fut observé... En suspendant le traitement, la diarrhée recommence. »

Récemment, en France, J. L. BESANÇON et ses collaborateurs (184) rapportent l'observation d'un malade atteint de sprue tropicale à forme sévère, très amélioré par l'acide nicotinique en ingestion. La maladie avait débuté 5 ans auparavant chez un malade de 56 ans, suivi par l'un d'eux depuis trois ans. Les différentes thérapeutiques échouèrent et la maladie suivit son évolution inexorable. Seul un extrait hépatique administré en injections, donna une amélioration remarquable, mais le traitement fut abandonné pour des raisons d'ordre pratique.

Deux ans après, les auteurs eurent l'occasion de revoir le malade et lui administrèrent 3×50 milligrammes d'acide nicotinique par jour *per os* et ils observèrent une disparition complète des différents symptômes. Comme pour les observations précédentes de BING et BROAGER, les auteurs observent surtout une action remarquable sur la teneur en eau des selles. Mais également une action importante sur le métabolisme des graisses (au contraire des observations des auteurs danois) : soit une diminution des lipides totaux dans les selles alors que le chiffre de la lipidémie passait rapidement de 1,75/1000 à 5,22/1000. Ils observèrent également une action remarquable sur les aphtes de la bouche. Là aussi les auteurs posent la question des nombreux points communs entre la sprue et la pellagre : les symptômes identiques (diarrhée, stomatite, amaigrissement, pigmentation,

anémie, etc...) ; l'action élective de la vitamine nicotinique.

Étudiant l'étiologie et le traitement de la sprue, CASTLE, RHOADS, LANSSEN et PAYNE (1), considèrent le régime de 63 malades sélectionnés et atteints de sprue. La consommation en viande, lait, œufs, beurre et céréales était minime. Ainsi, trente des malades consommaient de la viande tout au plus une fois par semaine. L'alimentation se composait surtout de morue salée, haricots, riz, certains légumes verts (laitue, pois, etc.). La ration alimentaire était identique chez un autre groupe de malades atteints d'anémie pernicieuse.

Ces observations convergent avec celles des pellagrologues américains (École de GOLDBERGER) qui étudièrent le régime de nombreux pellagres des États du Sud des U. S. A. et qui bien avant la découverte de l'identité de la « black-tongue » canine avec la pellagre, remarquèrent les bons effets de l'hépatothérapie.

D'où l'importance du facteur extrinsèque alimentaire dans l'éclosion de nombreux cas de sprue (régimes pauvres en vitamine nicotinique). Quant aux bons effets de l'hépatothérapie, ceux-ci ont été signalés également par les médecins coloniaux et en particulier par M. RIOU et F. TOULEC au XXVe Congrès Français de Médecine (Marseille, nov. 1938). Cependant la plupart des auteurs observent une ac-

(1) Cités par J. L. BÉSANÇON (184).

tion très variable suivant l'extrait hépatique employé. C'est ainsi que HAMSDELL, MAGNESS, RUFFIN et SMITH conviennent que les variations de l'efficacité des différents extraits hépatiques sont fonction de leur teneur en facteur P-P. Comme ELVEHJEM a démontré que le facteur P-P isolé à partir d'extraits de foie, était l'amide nicotinique, si l'on joint à ceci que la pellagre et la sprue présentent des symptômes communs, il était logique d'essayer la vitamine nicotinique dans la sprue.

J. L. BESANÇON et ses collaborateurs se demandent même si l'action très favorable d'un certain extrait hépatique sur leur malade ne tenait pas à sa teneur en nicotinamide ; en effet d'autres extraits ne donnèrent pas de résultats. Ayant fait analyser un extrait hépatique par la méthode de LWOFF et QUERIDO (Cf. Ch. V ; § II), ils apprirent qu'il contenait 20 milligrammes pour 100 centimètres cubes ; dose très faible pour une ampoule de 5 centimètres cubes, ce qui expliquerait les moins bons résultats, alors que les effets furent remarquables pour d'autres ampoules du même produit.

Quoi qu'il en soit, la vitamine nicotinique (l'acide nicotinique en l'occurrence) apparaît comme la médication véritablement spécifique de la sprue et de la stéatorrhée idiopathique. Son caractère pratique de produit de synthèse ; son pouvoir constant et bien supérieur la rendent préférable dans ces cas aux extraits hépatiques.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE

Le métabolisme de l'acide nicotinique

1^o Depuis la tentative de C. FUNCK en 1913, qui essaya d'isoler la vitamine nicotinique des polissures du riz, jusqu'à l'isolement expérimental et clinique de ce facteur P-P en 1927 par J. GOLDBERGER et W. E. TANNER, l'histoire de la découverte de la vitamine nicotinique représente un modèle d'étroite liaison entre le laboratoire et la clinique.

Très vite, ces travaux expérimentaux furent appliqués au traitement de la pellagre. Et récemment, dépassant le stade expérimental de la « langue noire » canine, et clinique de la pellagre endémique, chercheurs et cliniciens étendent rapidement les indications des dérivés nicotiniques à de nombreuses formes de l'avitaminose nicotinique et même à certains états pathologiques apparemment sans liens avec une telle carence.

2^o Par l'étude biochimique de la vitamine nicotinique, nous avons vu que celle-ci répond à la for-

mule de l'amide de l'acide β -pyridine-carbonique ; l'acide utilisé également en thérapeutique en dérivant très simplement par substitution d'un groupement oxhydrile au groupement NH_2 de la fonction amide.

Comme d'autres amides substituées, elle a un pouvoir P-P ; mais tous les dérivés pyridinés ne possèdent pas un potentiel vitaminique, et nous la comparons en particulier à la nicotine dont une certaine parenté suggestive ne doit pas faire oublier un assez grand éloignement chimique, encore bien plus important du point de vue pharmacodynamique.

Nous rappelons également le principe du dosage chimique de la vitamine nicotinique, fondé sur les réactions colorées de l'anneau pyridine, un tel principe étant à la base d'analyses en série.

Enfin nous insistons particulièrement sur la place de la nicotinamide dans la formule de la co-zymase du schéma enzymatique de WARBURG ; la co-déhydrogénase (co-zymase ou co-ferment) étant un constituant indispensable des phénomènes d'oxydo-réduction enzymatiques, comme vecteur d'hydrogène. Un tel phénomène biochimique signe à lui seul l'importance biologique générale de la vitamine nicotinique.

3^o Bien que la pellagre et les avitaminoses nicotiniques soient souvent associées à d'autres avitaminoses, l'étude expérimentale du démembrement du groupe B dont elle est issue est une nouvelle preuve de sa fonction autonome.

4° L'administration de vitamine nicotinique est habituellement suivie d'une vaso-dilatation rapide localisée surtout au visage et aux extrémités supérieures. Cette réaction d'allure parasympathicomimétique est cependant tout à fait différente de celle de l'acétylcholine. Par voie buccale ou parentérale, la vitamine nicotinique (acide ou amide) n'a jamais donné suite à aucun accident grave aux doses cliniques variant de 30 à 1.500 milligrammes par jour. Sa toxicité est très faible : pour le rat, elle est 3.500 fois moins toxique que la nicotine, et c'est encore une différence essentielle avec cet alcaloïde dont elle diffère d'ailleurs sur de nombreux points.

5° L'importance de la vitamine nicotinique n'est pas moindre pour les êtres uni-cellulaires que pour les organismes les plus différenciés. C'est ainsi que le facteur V de croissance pour *B. influenzae* a été récemment identifié avec la co-zymase.

Par ailleurs la nicotinamide est même le seul facteur de croissance pour *B. proteus* (FILDES). Ce potentiel vitaminique est également valable pour certains autres dérivés pyridinés. Des recherches récentes du Service de Physiologie Microbienne de l'Institut Pasteur de Paris ont mis au point un procédé de dosage de la nicotinamidémie basé sur l'observation de FILDES. Ce procédé bio-physique consistant en une lecture au photomètre de la densité optique de cultures de *B. proteus*, présente l'avantage sur les procédés colorimétriques, d'éliminer l'erreur

d'une déprotéinisation préalable, et à ce titre offre le plus grand intérêt.

DEUXIÈME PARTIE

Les avitaminoses nicotiniques

1^o La présence de la vitamine nicotinique, hydrosoluble, est assez rare en dehors des protéines animales. Aussi il faut une quantité importante d'aliments pour assurer un équilibre vitaminique normal. Par ailleurs de nombreux facteurs interviennent pour déséquilibrer un régime alimentaire même normal.

2^o L'étude succincte de l'étiopathogénie de la pellagre, à titre d'avitaminose nicotinique typique, nous montre que celle-ci sévit endémiquement dans les régions à alimentation propice, en particulier comme le souligne NITZULESCU « dans les contrées où l'on consomme du maïs ». C'est qu'en effet, en harmonie avec la théorie vitaminique de GOLDBERGER, certains y associent un facteur toxique alimentaire.

Sans insister sur la clinique de la pellagre nous avons toutefois souligné le syndrome caractéristique de ce fléau social, ne serait-ce que pour illustrer l'effet « impressionnant » de la vitamine nicotin que dans cette affect on si capricieuse et cependant si grave.

3^o Toutefois la pellagre endémique est loin de résumer les nombreuses formes de l'avitaminose nicotinique. C'est ainsi que dans les régions tempérées, on rencontre de nombreuses formes oligosymptomatiques, dont les plus nombreuses sont les formes digestives. On sait également que l'érythème précoce est une manifestation cutanée habituelle de la pellagre ; aussi, les formes cutanées sont-elles encore des formes monosymptomatiques fréquentes. Les troubles mentaux appartiennent à la triade caractéristique de la pellagre. Au cours des avitaminoses nicotiques, les altérations psychiques prennent des degrés variables, mais le fond mental commun en est constitué par de la psychasthénie (curieux syndrome « stupeur-glossite ») et une certaine tendance à la confusion et à la désorientation.

Nous insistons également sur les formes frustes qui ne sont pas moins importantes, en particulier chez l'enfant. Là, comme dans les formes marquées, la vitamine nicotinique obtient des résultats remarquables. Bien mieux, on décrit même des formes inapparentes, mises en évidence par le taux de la nicotinamidémie.

4^o Mais la carence d'apport seule n'explique pas certains syndromes pellagreaux appelés à juste titre : endogènes (pellagre des aliénés, pellagres « gastroprives », etc...). Les travaux expérimentaux et cliniques de l'École de PETRI, montrent que dans certaines formes de pellagre, l'action de la vitamine nicotinique ne peut se manifester que lorsque l'estomac

est intact ; toutefois, le principe gastrique actif est tout à fait différent du principe de CASTLE de l'anémie pernicieuse.

Quant aux avitaminoses par carences alimentaires, certains font intervenir en plus une toxamine (MEL-LAMBY) ; d'autres, font entrer en ligne de compte un diéto-toxique (MOURIQUAND), et bien souvent il s'agit de l'alcool.

5^o De nombreuses observations* d'avitaminoses nicotiniques à des degrés variables mentionnent l'association de porphyrie. Les troubles du métabolisme des porphyrines semblent traduire un certain degré d'insuffisance hépatique ; quoi qu'il en soit, dans différents syndromes, le traitement par la vitamine nicotinique fait baisser considérablement et même cesser la porphyrinurie.

6^o De récents travaux expérimentaux et cliniques ont montré l'importance du métabolisme de la vitamine nicotinique dans certaines maladies du sang (anémie pernicieuse, leucémies) où les méthodes biologiques mettent en valeur un taux bas de la cozymase.

Différentes dermatoses, en particulier celles de photosensibilisation accompagnées très souvent de porphyrinurie réagissent favorablement au traitement nicotinique. Fait intéressant, de récentes acquisitions cliniques rapportent de bons résultats dans certaines intoxications chimiques et même la maladie des rayons X et du radium. Là encore une pertur-

bation du métabolisme des porphyrines semble présider.

7^o Enfin, l'action de la vitamine nicotinique sur la sprue tropicale et aussi sur la sprue européenne, est encore une preuve de son étroite parenté avec la pellagre. Dans différents cas l'action très variable d'extraits hépatiques apparaît en étroit rapport avec leur teneur en nicotinamide.

8^o Dans toute cette étude de l'action de la vitamine nicotinique, l'on reprochera sans doute à une telle thérapeutique de n'avoir pas encore satisfait à l'épreuve du temps ; toutefois des bases expérimentales et cliniques nous donnent les encouragements les plus sérieux.

VU : *Le Doyen*, VU : *Le Président de la Thèse*,
TIFFENEAU R. HAZARD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

Nous adressons une pensée reconnaissante à tous les auteurs mentionnés dans la bibliographie.

Nous avons également l'agréable devoir de remercier tous ceux qui ont soutenu notre effort de documentation : les « Fichiers du Monde Médical » ; les laboratoires Roussel et Hoffmann La Roche et tout particulièrement les laboratoires Lematte et Boinot en raison de l'abondante bibliographie qu'ils nous ont procurée.

- (85) ACKERMANN (D.) et FUCHS (H. G.). — (*Auszug aus : Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 255-256 ; 90-94, 1938).
- (69) ACKERMANN (D.). — (*Z. f. Biol.*, 59, 17, 1912).
- (44) BANDIER (E.) et HALD (J.). — (*C. R. Labor. biochim. Copenhague*, S., 13 déc. 1938).
- (182) BENNET (T. I.) HUNTER (D.) et VAUGHAN (J. M.). — (*Quart. J. Méd.*, I, 303, 1932)
- (55) BESANÇON (L. J.). — (*Presse Médicale*, n° 18, 341, 4 mars 1939).
- (148-168) BESANÇON (L. J.). — (*Synthèse*, n°s 9-10, sept.-oct. 1939).
- (184) BESANÇON (L. J.), CAROLI (J.) et INBONA (J. M.). — (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 24, 1135, 17 juil. 1939).
- (119-142-160) BICKEL (G.). — (*Schweizer. Medizin. Wochenschr.*, vol. 68, n° 42, 1159, 1938)
- (110-183) BING (J.) et BROAGER (B.). — (*Acta Médica Scandinava*, 97, fasc. V-VI, 17 déc., 1938).

- (49) BIRCH (T. W.) et GYORGY (P.). — (*J. Soc. Chem. Ind.*, 54, 507, 24 mai 1935) et HARRIS (L. J.). — (*Bioch. J.*, déc. 1935, 29, 2830).
- (97 bis) BOGART (C. N.). — (*J. A. M. A.*, III, n° 7, 613-614, 13 août 1938).
- (124-152-156-157) BOULIN (R.), BESANÇON (L. J.), NEPVEUX (F.) et GEOFFROY (Y.). — (*Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 10, 17 mars 1939).
- (116) CACHERA (R.). — (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 10, 27 mars 1939).
- (98-125) CLECKLEY (H. M.), SYDENSTRICKER (V. P.) et GEESLIN (L. E.). — (*J. A. M. A.*, vol. 112, n° 21, 2107, 27 mai 1939).
- (71) CHEN (K. K.), ROSE (C. L.) et ROBBINS (E. B.). — (*Proceed. of Soc. for experim. Biol. and Medic.*, vol. 38, n° 1, 241, fév. 1938).
- (132) CHICK (H.), MACRAE (T. F.), MARTIN (A. J. P.) et MARTIN (C. J.). — (*Bioch. Journ.*, 32, 1012, 1938).
- (175) CIVATTE, TZANCK et SIDL. — (*Bull. Soc. Franç. Dermato. et Syphil.*, t. 46, n° 7, 1344, sept.-oct. 1939).
- (115) CHEVALLIER et BRUMPT. — (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 mars 1939).
- (109) COMESSATI. — (*Minerva Medica*, 29, n° 39, 305, 29 sept. 1938).
- (178) DABNEY (M. Y.). — (*South. Surgeon ; Atlanta, Ga*, t. 8, 232, juin 1939).
- (13) DANN (W. J.). — (*Science*, 86, 616-617, déc. 1937).
- (52) DANN (W. J.), DURHAM (N. C.) et SUBBAROW (Y.). — (*Journ. of Nutrition* (Philadelphia), 16, 183-195, août 1938).
- (177) DESAUX (A.), GOIFFON (R.) et PRETET (H.). — (*Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, t. 46, n° 4, 715, avril 1939).
- (32) DORFMAN (A.), KOSER (S. A.), et SAUNDERS (F.). — (*Proceed. Soc. exper. Biol. Méd.*, 38, 311-313, avril 1938).
- (47) EDGAR (C. E.) et MACRAE (T. F.). — (*Bioch. J.*, 31, 886, 1937).
- (153) ELDAHL (A.). — (*Acta Méd. Scand.*, vol. XCVII, fasc. V-VI, 538, 1938).
- (158) ELDAHL (A.). — (*A. M. S.*, vol. XCVII, fasc. III-IV, 415, 1938).

- (12) ELVEHJEM (C. A.), MADDEN (R. J.), STRONG (F. M.) et WOOLEY (D. W.). — (*J. A. Chem. Soc.*, 59, 1767, sept. 1937).
- (10) v. EULER (H.) et MALMBERG. — (*Bioch. Zeitschr.*, 284, 455, 1926).
- (30) v. EULER (H.), HANS, ALBERS et SCHLENK (F.). — (*Zeitschr. f. physiol. chem.*, 237, I, 1935).
- (79) FILDES (P.). — (*Brit. Journ. exp. Pathol.*, 28, 239, 1938).
- (17-50) FOUTS (P. J.), HELMER (O. M.), LEPKOWSKI (S.) et JUKES (T. H.). — (*Proceed. soc. exp. biol. méd.*, 37, 105, nov. 1937).
- (3) FUNCK (C.). — (*J. Fysiologie*, 46, 173, 1913).
- (11) FUNCK (C.) et FUNCK (I. C.). — (*Proc. soc. biol. Chemists.*, 31, 35, 1937).
- (64-141-146) FRANCE (R.), BATES (R. D.), BARKER (W. H.) et MATTHEWS (E.). — (*Bull. John's Hopkins Hospital*, 63, 46-53, juill. 1938).
- (108) FRONTALI et FERRARI. — (*Min. Méd.*, 29, n° 52, 133, 11 août 1938).
- (8) FROST (D. W.) et ELVEHJEM (C. A.). — (*J. Bio. Chemie*, 121, 255, 1937).
- (155-179) GINTY MAC (A. P.), LEWIS (G. T.) et HOLTZCLAW (M. R.). — (*Georgia med. ass. J.*, t. 28, 54, fév. 1939).
- (2-4) GOLDBERGER (J.) et TANNER (W. F.). — (*U. S. Publ. Health. Rep.*, 39, 87, 18 janvier 1924).
- (2-5) GOLDBERGER (J.), WHEELER (J. A.), LILLIE (R. D.), et ROGERS (L. M.). — (*U. S. Pub. Health Rep.*, 43, 1385, 8 juin 1928).
- (6) GOLDBERGER (J.) et SEBRELL (W. H.). — (*U. S. Publ. Health. Rep.*, 45, 3064, 12 déc. 1930).
- (174) GOUGEROT, BLUM, ELLIASCHEF. — (*Arch. dermatosyphil. Clin. Hôp. Saint-Louis*, n° 16, 538, déc. 1932).
- (174) GOUGEROT, BLUM, ELLIASCHEF. — (*Soc. Dermato*, n° 2, 280, 8 fév., 1934).
- (62-99) GRANT SELFRIDGE. — (*Ann. Otology rhino. laryngo.*, vol. 48, n° 1, 39, mars 1939).
- (20-94-106) GRANT (J. M.), ZSCHIESCHE (E.) et SHIES (T. D.). — (*Lancet*, I, 939, 23 avril 1938).
- (169) GYORGI (P.). — (*Proc. Soc. exp. bio. med.*, 57, 732, 734, janv. 1938).

- (136) HANSEN (P.). — (*Hospitalstidende*, 20, 1938).
- (19) HARRIS (L.). — (*Lancet*, 2, 147, 1937).
- (24-96-107) HAWKSLEY (J. C.). — (*Lancet*, I, 944, 23 avril 1938).
- (161) HERNANDO (T.). — (*Bio. med.*, 28, 36^e année, n° 6, 293, juin 1938).
- (28) HUBER (C.). — (*Liebigs Ann. Chem.*, 141, 271, 1867) ; (*Ber. deutsch. Chem. gesellsch.*, 3, 849, 1870).
- (72) HUNT (R.) et RENSHAW (R. R.). — (*J. pharm. exp. therap.*, 35, 75, 1929 ; 37, 177, 1929).
- (134) ILLING (E.). — (*Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, 150, 192, 1934).
- (17) JUKES (T. H.). — (*Proc. soc. exp. biol. a. med.*, 37, 405, 1937).
- (38) KARRER et KELLER. — (*Helv. Chim. Act.*, 21, 463, 1938).
- (67) KEEFER (C. S.). — (*Arch. Int. Medic.*, 45, I, 1930).
- (56) KENNAN (J. A.), KLINE (O. L.) et ELVEHJEM (C. A.). — (*J. Nutrition*, 9, 63, 1935).
- (73) KNIGHT. — (*Bioch. J.*, 31, 966, 1937).
- (74) KNIGHT et Mc ILWAIN. — (*Bioch. J.*, 32, 1241, 1938).
- (7) KOEHN (J. C.) et ELVEHJEM (C. A.). — (*J. biolog. Chemie*, 118, 693, 1937).
- (51) KOEHN (J. C.) et ELVEHJEM (C. A.). — (*J. Nutr.*, II, 67, janv. 1936).
- (70) KOMORI (Y.) et SENDJU (Y.). — *J. Biochem. (Japan)* 6, 163, 1926).
- (41) KOENIG. — (*J. Prakt. Chemie*, 69, 105, 1904).
- (173) KUHNAU. — (*Klinische Wochenschr.*, n° 33, 1117, 19 août 1939).
- (42) KULIKOW et KRESADOWSDWIGENSKAJA. — (*Z. Anal. Chem.* 79, 452, 1930).
- (31-75) LANDY. — (*Proc. Soc. exp. biol. et Med.* 38, 504-506, mars 1938).
- (29-76) LWOFF (A.) et QUERIDO (A.). — (*C. R. Séances Société de Biologie*, t. CXXX, n° 14, 1569, 1939).
- (45-82) (p. 1080).
- (33-80-83) Ibid. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 129, n° 34, 1039, 1938).
- (129) LWOFF (A.), QUERIDO (A.), DIGONNET (C.) et GARNIER. — (*C. R. Soc. Biol.*, t. 131, 900, 1939).

- (77) LWOFF (A.) et LWOFF (M.). — (*Proc. Roy. Soc., London S. B.* 122, 352, mai 1937) ; (*C. R. Ac. des Sc.*, 203, 520, 1936).
- (34) MACHT (D. I.) et DAVIS (M. E.). — (*J. of Pharmacol. a. Exp. Therap.* 50, 93-99, 1934 ; *J. of Botan.*, 22, 329-332, 1935).
- (137) MAASSEN. — (*Deutsch. Med. Wochenschr.*, 64, n° 39, 1398, 1398).
- (48) MACRAE (T. F.) et EDGAR (C. E.). — (*Bioch. Journ.*, 31, 2225-2231, déc. 1937).
- (145) MAINZER (F.) et KRAUSE (M.). — (*British Med. Journ.* 2, n° 4101, 331, 12 août 1939).
- (112-114-117) MANSON-BAHR (P.) et RANSFORD (O. N.). — (*Lancet*, 2, 426-428, 20 août 1938).
- (100) MATTHEWS (R. S.). — (*J. A., M. A.* 111, 1148, 24 sept. 1938).
- (35) MEDNIKIAN (A.). — (*Arch. Int. Pharm. et Thérapeut.*, 54, 376-400, 1936).
- (170) MILLER (D. K.) et RHOADS (C. P.). — (*J. clin. invest.*, 14, 153, 1935).
- (86-89) MOURIQUAND (J.). — (*Pratique Médico-chirurgicale*, 3^e édit. I, 1020).
- (90-111-151) NITZULESCU (J.). — (*Rapp. XXV^e Congrès français de médecine*, 248, Marseille 12 nov. 1938).
- (118-12 0-172. NORGAAARD (F.) et TOBIASSEN (E. S.). — (*A. M. S.*, vol. XCVII ; fasc. III-IV, 407, 1938).
- (36) OOSTERHUIS (A. G.) et WIBAUT (J. P.). — (*Rev. Trav. Chim. Pays-Bas*, 55, 729-736, 1936).
- (54) PAGNIEZ (Ph.) et VARAY (A.). — (*Presse Médicale*, n° 85, 1486, 23 oct. 1938).
- (130-164) PETRI (S.) NORGAAARD (F.) et BANDIER (E.). — (*A. M. S.*, vol. XCVIII, fasc. I-II, 117, 1938).
- (65) PORTER (W. B.) et HIGGIBINBOTHAM (U.). — (*Southern Med. J.*, 30, I, 1937).
- (97-121) RACHMILEWITZ (M.) et GLUECK (H. I.). — (*Brit. Med. J.*, 2, 346-348, 13 août 1938).
- (68) RHOADS (C. P.). — (*Proceed. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 36, 652-654 ; 654-656, juin 1937).

- (134) RHOADS (C. B.) et MILLER (D. K.). — (*Journ. exp. Med.*, 58, 585, nov. 1933) Ibid. (*Science*, 81, 159, 8 fév. 1935).
 (1-88-139) RICHET (Ch.). — (*P. M.*, n° 97, 1777, 3 déc. 1938).
 (53) RUSZNIK (S.) et SZENT-GYORGYI (A.). — (*Nature*, 138, 27, 4 juillet 1936).
 (66) SCOTT (L. C.) et HERMANN (G. R.). — (*J. A. M. A.*, 90, 2083, 30 juin 1928).
 (15) SEBRELL (W. H.). — (*J. A. M. A.*, 110, n° 20, 1665, 14 mai 1938).
 (59) SEBRELL (W. H.) et BUTLER. — (*J. A. M. A.*, 111, n° 25, 2286, 17 déc. 1938).
 (60) SHATTUCK et CHEEVER (G.). — (*J. A. M. A.*, 111, n° 19, 5 nov. 1938).
 (40) SHAW (G. E.) et MAC DONALD (C. A.). — (*Quart. J. Ph. et Pharm.*, 11, 380-390, juill.-sept. 1938).
 (135-163) SIMPSON et LÉVY. — (*Quart. J. of Med.*, 28 New Series, 4, 191, 1935).
 (105) SMIDT (H. L.) et SYDENSTICKER (V. P.). — (*J. A. M. A.*, 110, n° 25, 2065, 18 juin 1938).
 (57) SMITH (S. G.), MARGOLIS (G.) et MARGOLIS (L. H.). — (*Proceed. Soc. f. exp. biol. et med.*, vol. 38, n° 1, 251, fév. 1938).
 (16-18-26-63-101-122) SMITH (D. T.), RUFFIN (J. M.) et SMITH (S. G.). — (*J. A. M. A.*, 109, n° 25, 2054, 18 déc. 1937).
 (22) SPIES (T. D.). — (*Lancet*, 1, 252-253, 23 janv. 1938).
 (23-146) SPIES (T. D.) et ARRING (C. D.). — (*J. A. M. A.*, 110, n° 14, 1081, 4 av. 1938).
 (127) SPIES (T. D.), BEAN (W. B.) et ASHE (W. F.). — (*Ann. of Int. Med. Lancaster*, vol. 12, n° 11, 1930, mars 1939).
 (27) SPIES (T. D.) et BEAN (W. B.). — (*J. Clin. Invest.*, 17, 504, 1938).
 (58-61-91-123-126-128-140-149-180) SPIES (T. D.), BEAN (W. B.) et STONE (R.). — (*J. A. M. A.*, 111, 584, 13 août 1938).
 (102) SPIES (T. D.), COOPER (C.) et BLANKENHORN (M. A.). — (*Centr. Soc. f. Clin. Recherche*, Chicago, nov. 1937).
 (21-103-165) SPIES (T. D.), COOPER (C.) et BLANKENHORN (M. A.). — (*J. A. M. A.*, 110, 622, 28 fév. 1938).
 (93-154) SPIES (T. D.), SASAKI (Y.) et GROSS (E.). — (*South. Med. J.*, 31, 483, mai 1938).

- (162-166) SPIES (T. D.), PAYNE (W.) et BLANKENHORN (M. A.). — (*J. A. M. A.*, 100, 144, 1933).
- (92-113) STANNUS (H. S.). — (*Trop. Diseas. Bul.*, 33, 729, 1936).
- (14) STREET (H. R.) et COWGILL (G. R.). — (*Proceed. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 37, 547, déc. 1937).
- (25-104) SYDENSTRICKER (V. P.). — (*Georgia Med. Ass. J.*, 27, 295-336, août 1938).
- (37-84) SWAMINATHAN. — (*Nature*, London, 141, 830, 7 mai 1938).
- (9) SZYMANSKA (R.) et MALMBERG. — (*Biochem. Zeitschr.*, 284, 455, 1926).
- (181) THAYSEN, HESS (Th. E.). — (*Copenhagen et London*, 1932).
- (176) TZANCK (A.), SIDI (E.) et TARDIEU (G.). — (*Bull. soc. franç. dermatol. syphil.*, t. 46, 862, juin 1939).
- (167) UNGLEY (C. C.). — (*Lancet*, 234, 929, 1938).
- (143) VILLARET (M.), BESANÇON (L. J.) et KLOTZ (H. P.). — (*Bull. et Mém. soc. méd. hôp. Paris*, n° 24, 1162, 13 juil. 1936).
- (144-147-159) VILLARET (M.), BESANÇON (L. J.), KLOTZ (H. P.) et SIKORAV. — (*Bull. Mém. soc. méd. hôp. Paris*, n° 8, 367, 13 mars 1939).
- (78-150-171) VILTER (R. W.), VILTER (S. P.) et SPIES (T. D.). — (*J. A. M. A.*, 112, n° 5, 420, 1939).
- (39) VILTER (R. W.), SPIES (T. D.) et MATTHEWS. — (*J. Biolog. Chem.*, 125, 85, 1938).
- (43) VONGERICHTEN. — (*Ber. deutsch. Chem. Ges.*, 32, 2571, 1899).
- (46) WARBURG (O.) et CHRISTIAN (W.). — (*Bioch. Zeitschr.*, 285, 156, 20 av. 1936).
- (12-30-81) WHOOLEY, STRONG, MADDEN et ELVEHJEM. — (*Journ. Biolog. Chem.*, t. 124, 715, 1938).
- (133) WILKINSON (J. F.). — (*Lancet*, II, 629, 1933).
- (95) YUDKIN, HAWKSLEY et DRUMMOND. — (*Lancet*, I, 253, 1938).

PLAN

Nous avons adopté pour notre exposé le plan suivant :

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Historique de l'isolement expérimental du « facteur P-P ».....	7
CHAPITRE II. — Étude biochimique de la vitamine nicotinique.....	13
§ I. — La vitamine nicotinique est un corps chimiquement bien défini	13
a) Définition.....	13
b) Importance du noyau pyridine.....	14
§ II. — Le dosage chimique de la vitamine nicotinique..	15
A) Les méthodes classiques basées sur une réaction colorée de l'anneau pyridine.....	15
B) La réaction colorimétrique de E. Bandier et J. Hald.	16
a) Principe de la méthode.....	16
b) Aperçu technique.....	17
c) Remarques sur la méthode considérée du point de vue biochimie médicale.....	17
§ III. — La nicotinamide est partie intégrante de la cozymase du schéma enzymatique de Warburg.....	19
CHAPITRE III. — Place de la vitamine nicotinique dans la famille des vitamines et en particulier parmi celles du groupe B.	22
§ I. — La vitamine nicotinique est issue du démembrement du complexe B.	22
§ II. — Les propriétés vitaminiques de groupe.....	25
§ III. — Action de la chaleur sur le potentiel vitaminique de l'acide nicotinique	27
CHAPITRE IV. — Action physiologique de la vitamine nicotinique	29
a) Réponse cutanée. Tests comparatifs avec l'acétylcholine et l'histamine.....	30
Bricout	9

b) Action sur le système nerveux.....	32
c) Réactions respiratoires et cardio-vasculaires.....	32
d) Effets sur le tractus intestinal.....	34
e) Action sur l'hématopoïèse.....	34
f) Toxicité de la vitamine nicotinique.....	35
CHAPITRE V. — Rôle de la vitamine nicotinique en biologie microbienne	38
§ I. — Son importance dans la croissance microbienne..	38
a) La vitamine nicotinique est une composante du facteur V de croissance (co-zymase) de la microbiologie.	39
b) C'est le seul facteur de croissance pour <i>B. proteus</i> .	40
§ II. — Le dosage microbiologique de la nicotinamide dans le sang. Procédé de A. Querido, A. Lwoff et C. Lataste	42
a) Principe de la méthode.....	42
b) Aperçu technique	43
c) Remarques sur la méthode du point de vue biochimie médicale.....	43

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE VI. — La vitamine nicotinique dans l'alimentation.	47
CHAPITRE VII. — Les avitaminoses nicotamiques cliniques...	50
§ I. — Action spécifique de la vitamine nicotinique dans la pellagre et les avitaminoses « P-P » graves.....	50
§ II. — Formes oligosymptomatiques de l'avitaminose nicotinique	60
a) Formes digestives	60
b) Formes cutanées	64
c) Formes mentales	66
§ III. — Formes frustes et inapparentes.....	70
a) Chez l'enfant et le nourrisson.....	70
b) Chez l'adulte	73
c) Formes inapparentes	74
§ IV. — Formes étiologiques	75
A) Les pellagres endogènes. Le problème d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac.....	75
a) La pellagre gastro-prive expérimentale.....	76
b) La pellagre endogène humaine par troubles de la fonction anti-pellagreuse de l'estomac.....	78

B) Les avitaminoses nicotiniques par carences alimentaires	81
a) Les carences alimentaires.....	82
b) L'influence de l'alcool comme diéto-toxique.....	84
c) La glossite et la stomatite post-opératoires.....	86
§ V. — Les avitaminoses nicotiniques associées.....	88
a) Avitaminoses du groupe B associées.....	88
b) Avitaminose C associée.....	91
c) Avitaminoses A et D associées.....	91
CHAPITRE VIII. — La vitamine nicotinique et le métabolisme des porphyrines	92
§ I. — Les porphyrines	92
a) Introduction	92
b) Constitution chimique	93
c) Dosage qualitatif chimique	94
d) Dosage spectrométrique	95
§ II. — Physio-pathologie des porphyries.....	96
CHAPITRE IX. — Les dérivés nicotiniques en dehors des avitaminoses cliniques	101
§ I. — Syndromes anémiques. Insuffisance hépatique.	101
§ II. — Dermatoses	104
§ III. — Intoxications par agents chimiques. Maladie des rayons X et du radium.....	106
§ IV. — Sprue. Diarrhée chronique avec stéatorrhée....	107
CONCLUSIONS	113
BIBLIOGRAPHIE	121

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 1-3-1940.

